

Rapport d'activité
Année 2012



Directeur:

H. Bourhy

Directeurs-adjoints:

L. Dacheux

F. Ribadeau-Dumas

Secrétariat:

E. Martin

Unité "Dynamique des Lyssavirus et Adaptation à l'Hôte"

Institut Pasteur

Table des matières

1	<i>Introduction</i>	4
1.1	Rappel des missions et objectifs majeurs du CNR de la Rage (CNRR)	4
1.2	Résumé des activités du CNRR pour l'année 2012	5
1.3	Effectif et Qualification du personnel du CNRR	6
1.3.1	Organigramme général	6
1.3.2	Effectif par catégorie de fonction	7
1.3.3	Personnel technique	7
1.3.4	Personnel cadre	7
1.4	Locaux et équipements du CNRR	7
1.4.1	Locaux	7
1.4.1.1	Locaux de l'Unité DyLAH (utilisés par le CNRR)	7
1.4.1.2	Locaux du Centre Médical affectés au CNRR	8
1.4.2	Matériel et équipement actuels de la structure	8
1.5	Démarche Qualité au sein du CNRR	8
2	<i>Activité d'expertise</i>	9
2.1	Capacité technique du CNRR	9
2.1.1	Liste des techniques de référence	9
2.1.1.1	Techniques disponibles	9
2.1.1.1.1	<u>Techniques de diagnostic <i>post-mortem</i></u>	9
2.1.1.1.2	<u>Techniques de diagnostic <i>intra-vitam</i></u>	9
2.1.1.1.3	<u>Typage des isolats</u>	10
2.1.1.2	Techniques en développement	10
2.1.2	Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles	10
2.1.2.1	Banque de données N°1 : Animaux suspects de contamination humaine	10
2.1.2.2	Banque de données N°2 : Suspensions de rage humaine et suivi sérologique	10
2.1.2.3	Banque de données N°3 : Consultations et traitements antirabiques	11
2.1.2.4	Aspects réglementaires et légaux	11
2.1.3	Collections de souches, prélèvements et sérums de référence	11
2.1.3.1	Descriptions et conditions de stockage	11
2.1.3.2	Conditions de mise à disposition de ces collections	12
2.1.4	Liste des techniques recommandées par le CNRR	13
2.2	Activités d'expertise de l'année 2012 : Diagnostic de la rage en France	13
2.2.1	Chez les animaux suspects de contamination humaine	13
2.2.2	Chez l'homme	16

2.2.3	Analyses sérologiques	17
3	<i>Activités de surveillance</i>	18
3.1	Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	18
3.1.1	Descriptions des circuits de surveillance et analyses épidémiologiques	18
3.1.1.1	Circuit humain	19
3.1.1.1.1	Suspensions de rage humaine	19
3.1.1.1.2	Prophylaxie de la rage humaine	20
3.1.1.2	Circuit animal	23
3.1.2	Conclusions	24
3.1.2.1	Surveillance de la rage animale en France	24
3.1.2.2	Prophylaxie de la rage humaine en France	24
3.2	Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux	25
3.3	Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens	25
3.4	Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	25
4	<i>Alertes</i>	26
5	<i>Activités d'informations, de formation et de conseil</i>	26
5.1	Diffusion des résultats - Impact national et international du CNRR	26
5.2	Centralisation et diffusion des données sur la prophylaxie de la rage chez l'homme	27
5.3	Echange de données au niveau international	27
5.4	Activités de conseil aux professionnels	27
5.4.1	Enseignement	28
5.4.2	Stagiaires	29
5.4.3	Invitations à des réunions d'experts	30
6	<i>Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNRR</i>	30
6.1	Etudes sur l'évolution et l'adaptation des lyssavirus	30
6.2	Recherches sur l'épidémiologie et la physiopathogénie des lyssavirus de chauves-souris	31
6.3	Contrôle de la rage en France en provenance d'Afrique du Nord	31
6.4	Contrôle de la rage en Guyane	31
6.5	Aspects médico-économiques en contexte d'éradication de la rage	32
6.6	Collaboration CNRR, CIBU, PATHOQUEST, Plate-forme Santé publique, SPILF, InVS et Fondation Mérieux sur le thème des encéphalites en France	32
6.7	Développement de la surveillance et caractérisation des agents responsables des encéphalites en Afrique de l'Ouest et du centre	32

6.8 Développement de molécules inhibitrices des complexes de multiplication et de transcription des virus à ARN et du virus de la rage en particulier	33
7 Liste des publications et communications.....	33
7.1 Publications internationales	33
7.2 Communications nationales	33
7.3 Conférences internationales	34
8 Programme d'activité 2013	34
8.1 Introduction.....	34
8.2 Diagnostic de la rage en France: Rapidité, Fiabilité et Qualité	35
8.3 Contribution à la surveillance et rôle d'alerte: le CNRR comme maillon initial	35
8.4 Conseil	
8.4.1 Mesures générales.....	36
8.4.2 Surveillance épidémiologique des pratiques de prophylaxie post-exposition en France ____	36
8.4.3 Cas particulier de la prévention de la rage chez les chiroptérologues.....	37
8.4.4 Coordination entre le CNRR et les CAR	37
9 Conclusion.....	37
9.1 Importance de l'activité du CNRR en santé publique	37
9.2 Importance de l'activité du CNRR à l'échelle internationale	37
9.3 Evolution de l'épidémiologie de la rage	37
10 Annexes (à diffuser).....	38

1 Introduction

1.1 Rappel des missions et objectifs majeurs du CNR de la Rage (CNRR)

Le Centre National de Référence de la Rage (CNRR), situé dans l'Unité "Dynamique des Lyssavirus et Adaptation à l'Hôte" (DyLAH) et au Centre Médical à l'Institut Pasteur à Paris, exerce depuis longtemps un rôle majeur dans la prophylaxie de la rage humaine en France. Depuis 1968 (date de la réintroduction de la rage en France), il analyse les prélèvements d'animaux suspects de contamination humaine. Il reçoit également les prélèvements envoyés par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers concernant les patients présentant une suspicion d'encéphalite rabique. Depuis 1982, le CNRR informe les Centres Antirabiques (CAR) et Antennes Antirabiques (AAR), centralise et analyse les données concernant le nombre et la nature des consultations et traitements antirabiques post-exposition pratiqués en France. Les données transmises par les CAR sont regroupées et publiées annuellement dans un "Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France". Le CNRR assure aussi la formation des médecins des CAR et l'information des différents partenaires impliqués au niveau national dans la prophylaxie de la rage humaine.

L'arrêté du 26 décembre 2011 relatif aux Centres Nationaux de Référence pour la lutte contre les maladies transmissibles a renouvelé le mandat du CNRR situé à l'Institut Pasteur. Le cahier des charges spécifique, défini par l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence, demande au Centre National de Référence de la Rage de respecter les missions définies par l'arrêté du 29 novembre 2004 (modifié par l'arrêté du 21 juillet 2010), et plus spécifiquement:

- *Etablir le diagnostic de rage pour tout cas humain suspecté et pour tout animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme,*
- *Contribuer à la surveillance épidémiologique de la rage animale, en liaison avec le laboratoire de référence de la rage animale et collaborer avec les autres structures impliquées dans la surveillance et le contrôle de la rage animale (DGAL, Anses-Nancy, etc.),*
- *Contribuer à l'alerte en signalant à l'Institut de veille sanitaire toute apparition d'un cas chez l'homme ou chez un animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme et tout événement inhabituel tel que la mise en évidence de génotypes non connus en France,*
- *Participer en liaison avec l'Institut de veille sanitaire à toute évaluation des risques pour l'homme compte tenu de l'évolution épidémiologique chez différentes espèces animales (chauve-souris notamment),*
- *Contribuer en liaison avec l'Institut de veille sanitaire aux réseaux de surveillance internationaux et en particulier européens notamment dans le cadre de l'application de la directive zoonoses 2003/99/CE,*
- *Participer à la coordination des centres antirabiques et à l'évaluation de la politique vaccinale.*

Les coûts relatifs aux analyses diagnostiques de la rage animale ne sont pas pris en charge par la subvention associée au CNRR. Cette activité est confiée à l'Institut Pasteur au titre de l'article R22-36 du code rural, du

décret 2003-768 du 1^{er} août 2003 relatif à la partie réglementaire du livre II du code rural et paru au JO du 07/08/03 qui indique la destination des animaux suspects de contamination humaine, et par l'arrêté du 1^{er} mars 2002 paru au JO du 09/03/02 signé par le Ministre en charge de la santé, fixant la liste des organismes chargés des examens relatifs au diagnostic de la rage sur les animaux suspects d'être à l'origine de la contamination humaine et spécifiant l'Institut Pasteur. Cette activité fait l'objet d'une convention particulière entre l'Institut Pasteur et la DGS. Néanmoins la subvention du CNR contribuant à de nombreuses activités connexes (assurance qualité, typage moléculaire des souches, maintien des bases de données, développement de techniques, etc.) et le diagnostic animal faisant explicitement partie des missions, les résultats issus de ce domaine d'expertise sont largement décrits dans ce rapport.

En 2011, une convention a été signée avec la DGS concernant une partie des charges des activités de conseil et d'expertise aux Centres de traitement antirabique. Elle s'ajoute ainsi à la subvention de l'InVS.

1.2 Résumé des activités du CNRR pour l'année 2012

Activités de diagnostic du CNRR

- Analyse de 1239 prélèvements animaux suspects de contamination humaine.
- Analyse de 17 suspicions d'encéphalite rabique chez l'homme.
- Réalisation de 124 contrôles d'anticorps (sérums et LCR) chez des individus exposés professionnellement, des patients en cours de traitement et des malades.
- Typage de 4 isolats de rage.
- Recherche sérologique sur 431 sérums de chauves-souris.

Mission de surveillance épidémiologique et de conseil

- Analyse des données concernant les consultations des CAR en France (6758 patients au 1^{er} mars 2013) et édition du Bulletin sur la Prophylaxie de la rage chez l'homme en France en 2011 (disponible sur le site internet du CNRR). Les données intégrales 2012 seront disponibles courant juin 2013 et éditées durant l'année 2013.
- Réponses aux demandes de renseignements, conseils et résultats biologiques émanant de personnes mordues, de médecins, de vétérinaires praticiens, de biologistes, de CAR ainsi que des DDPP.
- Contribution à la surveillance de la rage en Europe (collaboration avec la Grèce et l'ECDC) et plus généralement dans le monde avec le réseau international des Instituts Pasteur et avec l'OMS.

Conséquences en santé publique

- Aucun cas de rage humaine (autochtone ou d'importation) diagnostiqué en France.
- Un cas de rage a été diagnostiqué par le CNRR au cours du mois d'août 2012 sur un prélèvement de chien expédié directement par l'Armée Française en poste en Afghanistan.

Maintien de la démarche Qualité du CNRR

- En 2012, le maintien de l'accréditation par le Cofrac selon la norme ISO/CEI 17025 a été effectif dans les sections Laboratoire (diagnostic animal, N° accréditation 1-1692) et Santé Humaine (diagnostic humain, N° accréditation 8-2588), suite à un audit de surveillance réalisé au cours du mois de septembre 2011.
- Le passage de la norme ISO/CEI 17025 à la norme ISO/CEI 15189 pour les activités relatives au diagnostic

de la rage humaine (limitées dans un premier temps aux techniques FAT et RTCIT, puis étendues aux autres techniques dont la PCR) est en cours, avec le dépôt du dossier de la demande initiale d'accréditation multi-site de l'Institut Pasteur (incluant donc le CNRR) réalisé au cours du mois de novembre 2012. Ce transfert normatif fait suite aux exigences de la nouvelle réglementation régissant les activités de biologie médicale, et auxquelles les CNR sont soumis.

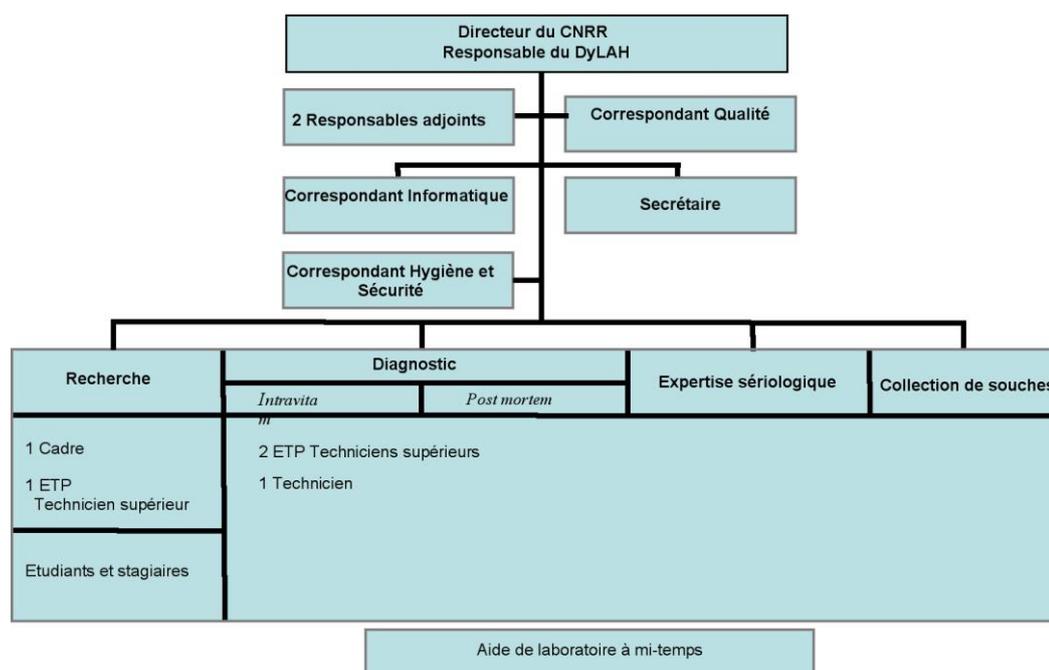
Apports des activités de recherche

- Mise au point d'outils d'identification rapide de virus applicables au contexte des encéphalites virales aiguës.
- Analyse rétrospective du cas de rage humaine survenu en Guyane en 2008 et des conséquences en termes de prise en charge des personnes exposées et de communication
- Analyse et extension du spectre de détection de la PCR en temps réel utilisée pour le diagnostic de la rage.

1.3 Effectif et Qualification du personnel du CNRR

1.3.1 Organigramme général

Figure 1 : Organigramme général du CNRR



Abréviation : ETP = équivalent temps plein

Le CNRR est localisé à l'Institut Pasteur à Paris au sein du Département "Infection et Epidémiologie", dans l'Unité DyLAH dirigée par le Dr. Vét. Hervé Bourhy. Il est secondé par Laurent Dacheux, Dr. Pharm., pour l'ensemble des activités de laboratoire liées aux missions du CNRR : réalisation du diagnostic de rage (à partir de prélèvements animaux et d'échantillons humains), réalisation des sérologies antirabiques (dans le cadre de diagnostic *intra-vitam* de rage chez l'homme, du suivi sérologique des patients vaccinés ou dans le cadre d'expertises), développement et évaluation de nouvelles techniques de diagnostic de rage, et réalisation des activités de recherche dans le domaine de la rage et des virus apparentés.

Hervé Bourhy est aussi secondé par Florence Ribadeau-Dumas, Dr. en médecine, responsable du CAR situé dans le Centre Médical de l'Institut Pasteur et aussi adjointe du CNRR. Florence Ribadeau-Dumas s'occupe des consultations antirabiques ainsi que de la coordination et de la formation des médecins des CAR régionaux. Elle coordonne, centralise et répond aux questions sur la rage humaine et sa prophylaxie et aux demandes, notamment de formation, concernant la prophylaxie de la rage humaine en France et dans le monde.

1.3.2 Effectif par catégorie de fonction

Tableau I: Effectif par catégorie de fonctions

	Sci./biol.	Ing.	Tech	Ag. Tech.	Adm.
Effectif de la structure de Recherche <i>(Nombre de postes)</i>	6		4	1	1
Dont pour le CNR (en Equivalent Temps Plein ETP estimés)	0,9		1	0,25	0,25

1.3.3 Personnel technique

Le personnel technique est composé d'un effectif de six personnes:

- Trois techniciens supérieurs titulaires d'un BTS
- Un technicien avec un diplôme d'opérateur de laboratoire
- Une aide de laboratoire
- Une secrétaire

1.3.4 Personnel cadre

Le personnel cadre est composé d'un directeur Hervé BOURHY (vétérinaire autorisé à exercer la biologie médicale), d'un directeur adjoint, Laurent DACHEUX (pharmacien) responsable des activités de laboratoire, et d'une directrice adjointe, Florence RIBADEAU-DUMAS (médecin) responsable des activités médicales en relations avec les centres antirabiques.

1.4 *Locaux et équipements du CNRR*

1.4.1 Locaux

1.4.1.1 *Locaux de l'Unité DyLAH (utilisés par le CNRR)*

Locaux administratifs:

- Bureaux pour les 6 personnes (4 techniciens + 2 scientifiques)
- Secrétariat

Laboratoires:

- 1 Laboratoire P3 (laboratoires, animalerie, local technique en partage pour les congélateurs)
- 1 Laboratoire P2
- 2 Laboratoires P1

- 1 Laboratoire de microscopie
- 1 Laboratoire de préparation en partage

1.4.1.2 *Locaux du Centre Médical affectés au CNRR*

Locaux administratifs:

- Bureau pour le médecin (nécessaire pour assurer les conseils et les suivis médicaux, pour le stockage temporaire des archives et des dossiers médicaux dans un local avec un accès contrôlé)
- Secrétariat

1.4.2 Matériel et équipement actuels de la structure

Matériel et équipement utilisés en partage avec l'Unité DyLAH

- Laboratoires réglementaires de confinement pour la manipulation des Lyssavirus
- 5 congélateurs -80°C
- 5 postes de sécurité microbiologique
- 3 étuves à CO₂
- 3 conteneurs à azote liquide
- 2 microscopes à immunofluorescence
- 1 lecteur de microplaques
- 2 microscopes inversés
- 5 centrifugeuses réfrigérées
- 5 thermocycleurs (dont 1 appareil de PCR en temps réel)
- Générateurs et cuves à électrophorèse

Moyens extérieurs à la structure / Structures transversales

- Animalerie des agents pathogènes
- Plate-forme Génomique (PF1)
- Plate-forme Transcriptome et Epigénome (PF2)
- Plate-forme de Génotypage des Pathogènes et santé publique (PF8)
- Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur (CRBIP)
- Infrastructures du Centre Médical en partage: bureau de consultation, salle de soin et salle d'attente, téléphone, accueil.

1.5 *Démarche Qualité au sein du CNRR*

Le fonctionnement du CNRR est conforme au GBUI (Guide de Bonne Utilisation de l'Informatique) depuis 2003. Le CNRR est accrédité par le Cofrac selon le référentiel ISO 17025 depuis 2006 dans la section Laboratoire (diagnostic animal, accréditation N° 1-1692), pour les techniques de détection d'antigènes rabiques par immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex (FAT) et d'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins (RTCIT). L'accréditation de ces mêmes techniques selon le référentiel ISO 17025 est également effective dans la section Santé Humaine (diagnostic humain, N° accréditation 8-2588) depuis mai 2011. Suite à un audit de surveillance réalisé sur site au cours du mois de septembre 2011, ces deux accréditations ont été maintenues en 2012, avec un prochain audit programmé début 2013. En parallèle, et afin de répondre aux exigences de la nouvelle réglementation régissant les activités de la

biologie médicale, le passage du référentiel ISO 17025 à la norme ISO 15189 est en cours pour les techniques FAT et RTCIT appliquées dans le diagnostic *post-mortem* de la rage humaine. Ce transfert normatif a été initié au cours du mois de novembre 2012, au travers du dépôt du dossier de la demande initiale d'accréditation ISO 15189 multi-site de l'Institut Pasteur (incluant donc le CNRR). A terme, cette demande d'accréditation sera étendue aux autres techniques mises en œuvre par le CNR dans le cadre de ses activités relatives à la biologie médicale (telles les techniques de diagnostic moléculaire de la rage par PCR ou de sérologie antirabique).

2 Activité d'expertise

2.1 Capacité technique du CNRR

2.1.1 Liste des techniques de référence

2.1.1.1 *Techniques disponibles*

2.1.1.1.1 Techniques de diagnostic *post-mortem*

Les prélèvements cérébraux *post-mortem* d'origine humaine et animale reçus pour suspicion de rage sont examinés systématiquement suivant trois techniques référencées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Office International des Epizooties (OIE):

- l'immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex en utilisant un anticorps polyclonal anti-nucléocapside rabique conjugué à la fluorescéine (technique Fluorescent Antibody Test ou FAT),

- l'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins (technique Rabies Tissue Culture Infection Test ou RTCIT),

- la détection d'antigènes rabiques par test immuno-enzymatique utilisant la technique WELYSSA (adaptation de la technique Rapid Rabies Enzyme ImmunoDiagnosis ou RREID).

Dans le cas de prélèvements animaux pour lesquels il est impossible d'appliquer les trois techniques de référence citées précédemment (prélèvements considérés comme non conformes car putréfiés, desséchés, formolés ou sans matière cérébrale), des analyses peuvent toutefois être réalisées en utilisant des méthodes alternatives (techniques immunohistochimiques ou de biologie moléculaire).

2.1.1.1.2 Techniques de diagnostic *intra-vitam*

Le diagnostic *intra-vitam* de la rage chez l'homme est réalisé par la recherche d'anticorps anti-rabiques dans le sérum et le LCR par séroneutralisation (technique Rapid Focus Fluorescent Inhibition Test ou RFFIT) et par test immuno-enzymatique (technique ELISA utilisant le kit commercial Platelia™ Rabies II Kit, Bio-Rad) ainsi que par la mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR à partir de la salive, du LCR et de biopsies de peau. Le CNRR dispose d'amorces oligonucléotidiques permettant de détecter les différentes espèces virales du genre *Lyssavirus* (y compris les virus des chauves-souris européennes).

Dans le cadre des activités de diagnostic du CNRR, une technique d'amplification et de détection en temps réel (RT-qPCR) des ARN viraux dans les prélèvements biologiques est utilisée depuis début 2012, notamment dans le diagnostic *intra-vitam* de la rage humaine. Le spectre de détection de cette technique a été

vérifié sur les nouveaux isolats de lyssavirus (Bokeloh bat lyssavirus) décrits en Europe mais aussi sur ceux isolés dans le reste du monde.

2.1.1.1.3 Typage des isolats

Tous les isolats de lyssavirus identifiés par le CNRR font l'objet d'un séquençage partiel ou total des gènes de la nucléoprotéine, de la glycoprotéine ou de la polymérase, voire du génome viral complet. La détermination de ces séquences conduit à l'analyse phylogénétique et à la caractérisation de l'isolat au niveau de sa classification taxinomique d'appartenance, de son origine géographique probable dans le cas d'une importation et parfois de son biotype d'origine (espèce animale responsable du maintien du cycle épidémiologique). Ces typages sont notamment permis grâce à l'appui technique de la plate-forme Génotypage des pathogènes et Santé publique (PF8) présente à l'Institut Pasteur.

2.1.2 Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles

Le CNRR dispose de bases de données centralisées contenant les informations et les analyses effectuées sur les animaux suspects de contamination humaine analysés au laboratoire (banque de données N°1), les données relatives aux suspicions de rage humaine et au suivi sérologique des patients (banque de données N°2), et enfin les informations concernant les consultations et les traitements antirabiques effectués dans les CAR en France en post-exposition (banque de données N°3). L'ensemble de ces données peut ensuite être analysé par le CNRR et l'Unité DyLAH à l'aide de logiciels spécialisés de type Stata. Le CNRR dispose aussi d'une base de données de séquences nucléotidiques sur de nombreux gènes de lyssavirus obtenues dans le cadre d'activités de recherche et très fortement approvisionnée par sa large collection d'isolats ainsi que par ses nombreuses collaborations avec des collègues du monde entier. Le CNRR dispose, en plus des données de séquences, de l'ensemble des données spatio-temporelles ainsi que de l'espèce à l'origine de l'isolement. Cette base de données s'avère être très utile pour l'identification rapide de l'origine animale et géographique des cas d'importation. Cette dernière ne sera pas détaillée ci-dessous.

2.1.2.1 *Banque de données N°1 : Animaux suspects de contamination humaine*

Les Directions Départementales de la Protection des Populations (DDPP ou DDCSPP) nous adressent tous les animaux suspects de contamination humaine décédés pendant la période de mise sous surveillance. Les données utiles à l'analyse nous sont communiquées sur un formulaire de commémoratif type (note de service DGAI/SDSPA/N.96/N°8173 du 29/07/96) et sont saisies et analysées à l'aide du logiciel Lagon (société Epiconcept). Les informations recueillies sont les suivantes: numéros d'ordre et de référence de l'envoi, espèce, sexe, date de décès, nature du décès (mort naturelle, abattus ou euthanasiés), commune, département et pays d'origine de l'animal, nature de la contamination humaine (morsure, griffure, léchage, soins, simple manipulation), contamination animale, résultats de chaque analyse pratiquée (immunofluorescence, isolement viral et ELISA) et résultat final de l'essai.

2.1.2.2 *Banque de données N°2 : Suspensions de rage humaine et suivi sérologique*

Le CNRR assure le suivi sérologique de certaines catégories de personnes (chiroptérologues notamment) et centralise toutes les analyses concernant les suspicions de rage humaine. Ces suspicions lui sont communiquées directement par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers nationaux, voire internationaux, ou transmises via les CAR locaux. Les informations

recueillies par le CNRR sont fournies par les services hospitaliers demandeurs et concernent les identifications suivantes : identification de l'expéditeur (adresse), personnel demandeur (nom, fonction et service d'appartenance), prélèvements (date, nature, N° d'identification), patient (nom, prénom, sexe, âge, signes cliniques, N° d'identification), résultats d'analyse (techniques utilisées, date, résultats). Les données sont saisies et analysées à l'aide des logiciels Word et Excel (société Microsoft).

2.1.2.3 Banque de données N°3 : Consultations et traitements antirabiques

Les données recueillies concernent tous les patients qui consultent dans un CAR suite à un risque d'exposition à la rage. Ainsi, les CAR (64) et les AAR (20), répartis dans toute la France, envoient chaque année leurs données collectées au CNRR. Cet envoi est réalisé sur la base du volontariat. Les données enregistrées sont les suivantes : âge, sexe, date d'exposition, commune, département et pays où ont eu lieu l'exposition, espèce animale en cause, statut de l'animal vis-à-vis de la rage, prescription d'un traitement antirabique, délai de mise en place du traitement (délai entre exposition et traitement), prescription d'une sérothérapie, type(s) de vaccin prescrit, observance du traitement, tolérance au traitement. Les données ci-dessous sont saisies et analysées à l'aide du logiciel Voozanoo© (société Epiconcept).

2.1.2.4 Aspects réglementaires et légaux

- Dispositions relatives aux traitements automatisés de données à caractère personnel mises en œuvre par le CNRR dans le cadre de ses activités de surveillance et d'expertise :

Conformément aux dispositions de la loi du 6 juillet 1978 dite « Informatique et Libertés », l'Institut Pasteur a déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (déclaration normale, numéro de déclaration 1474691v0) les traitements de données personnelles ayant été mis en œuvre par chaque CNR (dont le CNRR) dans le cadre de leurs activités d'expertise et de surveillance. Cette déclaration comporte l'engagement que le traitement satisfait aux exigences de la loi, notamment en ce qui concerne les droits des personnes dont les échantillons et données collectées sont susceptibles d'être utilisés à des fins de recherche.

- Dispositions relatives aux traitements automatisés de données à caractère personnel mises en œuvre par le CNRR dans le cadre de ses activités de recherche :

En complément de leurs activités de surveillance et d'expertise, le CNRR a également une activité spécifique de recherche dont l'objectif est de faire progresser les connaissances sur les maladies infectieuses et notamment sur les microorganismes qui y sont associés. Dans le cadre de ses missions de recherche, le CNRR respecte les dispositions du chapitre IX de la loi du 6 janvier 1978 telle que modifiée par la loi du 6 août 2004, relatif aux traitements automatisés de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, qui autorise, sous certaines conditions, les transmissions de données médicales nominatives entre professionnels de santé et organismes de recherche tout en définissant les droits des personnes concernées. En application de ces dispositions, un avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et une autorisation de la CNIL sont requis.

2.1.3 Collections de souches, prélèvements et sérums de référence

2.1.3.1 Descriptions et conditions de stockage

La collection de virus rabiques de l'unité DyLAH développée au travers des activités de recherche de l'unité, du CCOMS Rage et du CNRR comporte environ 2195 isolats (dont 4 collectés en 2012) provenant de

plus de 80 pays étrangers différents. Cette collection s'accroît d'année en année. Environ 75% des isolats de cette collection ont été séquencés, permettant ainsi d'établir une banque de données de séquences pour la caractérisation des isolats erratiques en France et la surveillance de la diffusion des différents virus rabiques dans le monde. Les souches infectieuses sont conservées à température négative (-80°C) après avoir été propagées et amplifiées sur culture cellulaire ou cerveaux de souris nouveaux-nés. Les ARN viraux extraits sont également conservés à température négative (-80°C).

L'ensemble des prélèvements biologiques reçus et analysés pour diagnostic *intra-vitam* ou *post-mortem* de rage humaine dans le cadre des activités de recherche de l'Unité DyLAH, ou des activités du CNRR et du CCOMS Rage est intégralement conservé comme précédemment décrit. De plus, les ARN extraits et les ADN complémentaires (ADNc) produits à partir de ces prélèvements sont également conservés respectivement à -80°C et à -20°C.

Le CNRR conserve également les spécimens de chauves-souris reçus dans le cadre de ses activités de diagnostic ou de recherche épidémiologique. Ces spécimens (environ 330 individus) sont stockés afin de pouvoir réaliser des recherches ultérieures, notamment en termes de détermination de nouveaux virus mais également d'analyses épidémiologiques moléculaires. Ces échantillons sont conservés à -80°C.

Enfin, le CNRR possède une collection importante de sérums humains (plus de 3000 sérums) provenant de demande de titrage d'anticorps antirabiques ou d'expertises. Il bénéficie aussi d'une collection de près de 2800 sérums de chauves-souris collectés sur le terrain au travers de diverses études épidémiologiques menées par l'Unité DyLAH en collaboration avec différents partenaires étrangers. Ces échantillons sont conservés à -20°C.

2.1.3.2 Conditions de mise à disposition de ces collections

Les souches de référence de virus rabiques (souches d'épreuve et souches vaccinales) ainsi que les sérums de référence sont à la disposition d'autres laboratoires spécialisés dans le monde selon la réglementation en vigueur. Une intégration des virus de référence dans le Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur (CRBIP) a été réalisée à partir de 2006. Au total, 35 souches ont été intégrées au sein du CRBIP et sont actuellement disponibles. Elles correspondent à des virus de référence ainsi qu'à différents isolats de terrain représentatifs des principales espèces virales de lyssavirus. Cette collection de virus est actuellement gérée sous assurance Qualité (certification norme NF S96-900). Une caractérisation des souches est proposée au travers de leur identification précise par séquençage des gènes de la nucléoprotéine et de la glycoprotéine ainsi que par la détermination du titre infectieux. Les souches actuellement disponibles sont retrouvées sur le site Internet du CRBIP : <http://www.crbip.pasteur.fr/>.

Concernant la cession et l'utilisation des échantillons biologiques humains du CNRR (banque de données N°2), un dossier de demande d'autorisation de préparation et de conservation d'échantillons issus du corps humain à but de cession devra être déposé par le CNRR auprès du CPP et du Ministère de la Recherche. De plus, l'utilisation de ces échantillons devra être réalisée en collaboration avec le CNRR et fera au préalable l'objet d'un dépôt de protocole de recherche biomédicale et d'une demande d'acceptation selon une procédure interne à l'Institut Pasteur.

L'accès aux souches, aux prélèvements biologiques et données associées collectés dans le cadre de l'activité du CNRR est conditionné par la mise en place de documents contractuels spécifiques (cf Annexe).

Réglementation relative à la collection d'échantillons biologiques humains du CNRR

Compte tenu des contraintes réglementaires liées à la loi de bioéthique d'août 2004 et au décret d'application du 10 août 2007, le CNRR a réactualisé en 2012 le recensement de sa collection d'échantillons biologiques humains (banque de données N°2). La déclaration des activités de préparation et/ou conservation à des fins scientifiques de cette collection a été intégrée au dossier de déclaration de l'Institut Pasteur DC-2009-1067 sous la référence: "Collection N°12" soumis auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) et du Ministère de la Recherche.

2.1.4 Liste des techniques recommandées par le CNRR

L'établissement du diagnostic définitif de rage est réalisé au stade *post-mortem* sur des prélèvements cérébraux (humains et animaux) par trois techniques reconnues et référencées par l'OMS et l'OIE : (i) l'immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex en utilisant un anticorps polyclonal anti-nucléocapside rabique conjugué à la fluorescéine (FAT), (ii) l'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins (RTCIT), (iii) la détection d'antigènes rabiques par test immuno-enzymatique adapté du RREID (WELYSSA). Ces trois techniques sont réalisées et recommandées par le CNRR.

Le diagnostic *intra-vitam* de la rage chez l'homme est réalisé par RT-PCR à partir de la salive, du LCR et des biopsies de peau et éventuellement par la recherche d'anticorps antirabiques dans le sérum et le LCR par séroneutralisation et par test immunoenzymatique. Ces éléments sont rappelés sur le site web du CNRR (<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/centres-nationaux-de-reference-et-centres-collaborateurs-de-l-oms>).

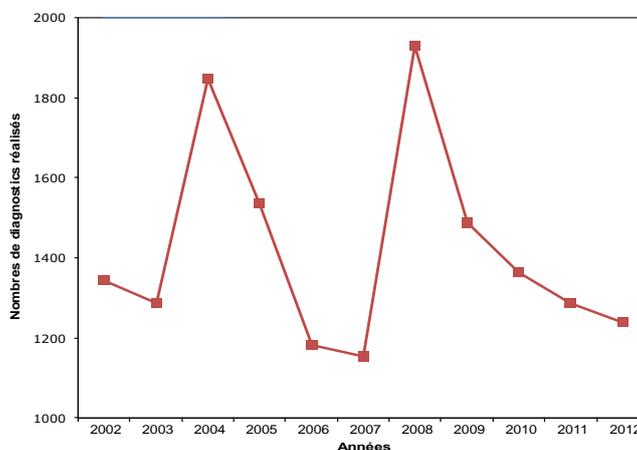
2.2 Activités d'expertise de l'année 2012 : Diagnostic de la rage en France

2.2.1 Chez les animaux suspects de contamination humaine

Tous les prélèvements animaux sont adressés par les Directions Départementales de la Protection des Populations (DDPP ou DDCSPP), par les Laboratoires Vétérinaires Départementaux (LVD) ou par les Ecoles Nationales Vétérinaires. Quelle que soit l'origine géographique des prélèvements, les analyses du CNRR portent exclusivement sur des animaux suspects de rage ayant pu entraîner une contamination humaine par léchage, griffure ou morsure, voire par simple manipulation. Ce sont des animaux sauvages ou domestiques, abattus ou décédés pendant la période de mise sous surveillance vétérinaire. Les prélèvements sont constitués de la tête de l'animal, voire de l'animal entier ou de l'encéphale s'il s'agit respectivement de petits ou de très gros animaux.

En 2012, le CNRR a reçu un total de 1239 prélèvements animaux, ce qui correspond à une légère baisse par rapport aux deux précédentes années (diminution respective d'environ 9,1% et 3,6% par rapport à 2010 et 2011).

Figure 2: Nombre de diagnostics animaux réalisés par an au CNRR depuis 2002.



Parmi les 1239 prélèvements animaux analysés au CNRR en 2012, 1209 échantillons étaient originaires de France métropolitaine (Tableau II), 17 prélèvements provenaient de l'étranger et ont été reçus par l'intermédiaire d'une Direction Départementale de la Protection des Populations ou d'un Laboratoire Vétérinaire Départemental français (Tableau III) et 11 prélèvements étaient originaires de France d'outre-mer (Tableau IV).

Tableau II: Résultats des prélèvements en provenance de France métropolitaine reçus en 2012.

	RESULTATS			TOTAL
	NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS	
Animaux domestiques	1148	0	0	1148
Animaux sauvages	60	1*	0	61
TOTAL	1208	1*	0	1209

* Impossibles: absence de matière cérébrale pour 1 animal (chauve-souris).

Tableau III: Résultats des prélèvements en provenance de l'étranger et reçus en 2012 par l'intermédiaire d'une Direction Départementale de Protection des Populations ou d'un Laboratoire Vétérinaire Départemental.

PAYS	Type d'animal	RESULTATS			
		Organisme intermédiaire	NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS
Arménie	Chien	DDPP Alpes-Maritimes (06)	1		
Belgique	Chat	DDPP Alpes de Haute Provence (04)	1		
Bulgarie	Chien	DDPP Alpes-Maritimes (06)	1		
Côte d'Ivoire	Chat	DDPP Bouches-du-Rhône (13)	1		
Croatie	Chien*	DDPP Yvelines (78)	1		
Espagne	Chien	DDPP Pyrénées orientales (66)	1		
	Chien	DDPP Paris (75)	1		
	Chien	DDPP Seine-Saint-Denis (93)	1		
Kenya	Chat	DDPP Val d'Oise (95)	1		
Maroc	Chien	DDPP Paris (75)	1		
Portugal	Chien*	DDPP Yvelines (78)	1		
	Chien*	DDPP Val de Marne (94)	1		
Serbie	Chien	DDCSPP Aube (10)	1		
Tunisie	Chat	DDPP Paris (75)	1		
?	Chat**	DDPP Hauts-de-Seine (92)	1		
?	Chauve-souris**	DDPP Val de Marne (94)		1	
?	Chien**	DDPP Val de Marne (94)	1		
TOTAL			16	1	0

* Importation illégale confirmée (indiquée sur les commémoratifs associés aux prélèvements reçus)

** Importation irrégulière (provenance non renseignée ou non identifiée)

Tableau IV: Résultats des prélèvements en provenance de la France d'outre-mer reçus en 2012.

FRANCE D'OUTRE-MER	RESULTATS			
	NEGATIFS	POSITIFS	TOTAL	
GUYANE	Chats	2	0	2
	Cheval	1	0	1
	Chiens	6	0	6
MARTINIQUE	Chien	1	0	1
NOUVELLE CALEDONIE	Chat	1	0	1
TOTAL	11	0	11	

Les répartitions par espèce domestique ou sauvage et par résultat ainsi que celles par département et par résultat sont données dans les Tableaux V et VI (en annexe).

Le CNRR effectue aussi le diagnostic de la rage sur des prélèvements animaux expédiés directement par des laboratoires étrangers (suite à un risque de contamination humaine ou dans le cadre d'un programme de

recherche) et par les services de l'Armée Française en opération à l'étranger. Il s'agit pour certains d'entre eux d'animaux à l'origine de contaminations de ressortissants français séjournant dans des pays où les structures de diagnostic sont inexistantes. En 2012, le CNRR a reçu deux prélèvements animaux (chiens) de ce type, l'un originaire de Belgique et le second expédié par l'Armée Française en poste en Afghanistan. Seul ce dernier s'est révélé être positif après analyse (Tableau VII).

Tableau VII: Résultats des prélèvements en provenance directe de l'étranger reçus en 2012.

PAYS	Type d'animal	RESULTAT NEGATIF	RESULTAT POSITIF
BELGIQUE	Chien	1	0
AFGHANISTAN	Chien	0	1
TOTAL		1	1

2.2.2 Chez l'homme

Les prélèvements humains sont recueillis et envoyés par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers français, et éventuellement étrangers. Il est demandé aux services hospitaliers d'envoyer divers prélèvements selon la nature de la demande de diagnostic : LCR, sérum, salives et biopsies de peau (au niveau de la nuque) pour le diagnostic *intra-vitam* ou biopsie cérébrale et biopsie de peau pour le diagnostic *post-mortem*. Un total de 17 suspicions d'encéphalite rabique a été étudié en 2012, représentant une augmentation de près de 55% par rapport à l'année précédente. A ce titre, 34 prélèvements de salive, 23 sérums ou plasmas, 12 LCR, 10 biopsies de peau et 1 biopsie cérébrale ont été analysés (Tableau VIII). Aucun de ces diagnostics biologiques ne s'est révélé positif. Parmi ces suspicions, il est à noter qu'un diagnostic *intra-vitam* de rage a été effectué dans le cadre des missions du CCOMS de Référence et de Recherche pour la Rage hébergé par l'unité DyLAH. Ce diagnostic a fait suite à une demande du service pédiatrique des soins intensifs de l'hôpital d'Héraklion en Crète, Grèce, en réponse à l'absence de structure locale habilitée à réaliser ce type de diagnostic.

De façon similaire à l'année précédente, le nombre et la nature des prélèvements reçus par patient sont restés relativement conformes aux recommandations du CNRR. Ceci est probablement lié aux efforts d'information du CNRR à destination des services des Centres Hospitaliers confrontés à une suspicion de rage humaine. Cette transmission d'informations est effectuée directement par téléphone auprès des services concernés, puis est systématiquement complétée par la télétransmission d'une fiche récapitulative rappelant les différents types de prélèvements biologiques nécessaires au diagnostic (telles la salive et la peau) ainsi que les modalités de prélèvement, de stockage et d'expédition qui y sont associées (<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/centres-nationaux-de-reference-et-centres-collaborateurs-de-l-oms/cnr-et-ccoms/cnr-de-la-rage/informations-pratiques>). Il faut noter en 2012 une proportion importante (n=4 ; 23,5%) de suspicion de rage chez des patients guyanais, et la part importante des prélèvements correspondants (n=33 ; 41,3%) dans le volume d'activité du CNRR. C'est la première année que ce phénomène est observé. Pour mémoire, aucune suspicion de rage humaine en provenance de Guyane n'était parvenue au CNRR en 2011.

Tableau VIII: Nature des prélèvements reçus au CNRR en 2012 pour établissement d'un diagnostic de rage humaine et résultats biologiques.

CODE PATIENT	HÔPITAL DEMANDEUR	PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES					RESULTATS BIOLOGIQUES
		Salive	Sérum / Plasma	LCR	Biopsie de peau	Biopsie cérébrale	
H120001	CH Cayenne (973)	11	5	4	2		Négatif
H120002	CHU Bron (69)	3	1	1	1		Négatif
H120003	CHU Poitiers (86)		1				Négatif
H120004	CH Cayenne (973)	1		1	1		Négatif
H120005	GHI Montfermeil (93)	3*	3	1			Négatif
H120006	CHU Lariboisière, Paris (75)			1			Négatif
H120007	CHU Poitiers (86)		1				Négatif
H120008	CHU Poitiers (86)		2				Négatif
H120009	CHU Bordeaux (33)					1	Négatif
H120010	CH Cayenne (973)	3	2		1		Négatif
H120011	CHU Heraklion (Grèce)	3**	3**	1**	1**		Négatif
H120012	CHU Clermont-Ferrand (63)	3	1	1	1		Négatif
H120013	CHU Amiens (80)	3					Négatif
H120014	CHU Saint-Denis de La Réunion (974)	3	3	1	2***		Négatif
H120015	CHU Bordeaux (33)		1				Négatif
H120016	CHU Cochin, Paris (75)			1			Négatif
H120017	CH Cayenne (973)	1			1		Négatif
TOTAL		34	23	12	10	1	

* Prélèvements non exploités car réceptionnés dans un état non conforme (décongelés).

** Prélèvements reçus directement du Centre Hospitalier Universitaire d'Héraklion en Crète, Grèce, dans le cadre des activités du CCOMS de Référence et de Recherche pour la Rage hébergé par l'unité DyLAH (réalisation de ce diagnostic biologique de la rage chez ce patient en raison de l'absence de laboratoire habilité à effectuer ce type de diagnostic en Grèce).

*** Un des deux prélèvements non exploité car reçu dans un état formolé.

2.2.3 Analyses sérologiques

Les anticorps antirabiques présents dans le sérum ou le LCR sont dosés par une technique immuno-enzymatique (ELISA) (Platelia™ Rabies II Kit, Bio-Rad) ou par séroneutralisation sur culture cellulaire (RFFIT). Le titrage des anticorps antirabiques sériques est effectué à titre gratuit pour les agents de l'Etat (personnel des Directions des Services Vétérinaires, etc.). Le CNRR assure également les contrôles sérologiques des chiroptérologues conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) (avis du CSHPF du 8 juin 2001 concernant les "Recommandations pour limiter l'exposition du public aux virus de la rage des chauves-souris" publié dans le BEH N°39 de 2001 disponible à l'adresse <http://www.invs.sante.fr/beh/2001/39/index.htm> et avis du CSHPF du 14 janvier 2005 concernant les "Recommandations relatives à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées aux virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine" disponible à l'adresse www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_140105_rage.pdf). Les sérums sont envoyés par des laboratoires de biologie médicale. Des titrages sont aussi effectués pour les besoins d'enquêtes menées sur les patients du Centre Antirabique de l'Institut Pasteur. Enfin, le CNRR reçoit et analyse

également des sérums dans le cadre de sa participation à des essais inter-laboratoires internationaux pour les techniques ELISA et RFFIT (deux essais réalisés en 2012). Au total, les anticorps antirabiques ont été dosés dans 124 sérums ou LCR humains au cours de l'année 2012. Parmi ces dosages, deux seulement ont été réalisés dans le cadre de la surveillance sérologique des chiroptérologues. Par ailleurs le CNRR participe à des travaux collaboratifs sur la circulation des lyssavirus de chauve-souris en Guyane, en Europe (travaux menés en Espagne) et en Afrique du Nord. Dans ce cadre, 431 titrages d'anticorps ont été effectués chez les chauves-souris pour les besoins d'enquêtes épidémiologiques sur la circulation du virus rabique dans les colonies de chiroptères en 2012. Ces travaux sont menés sur des budgets autres que celui du CNRR.

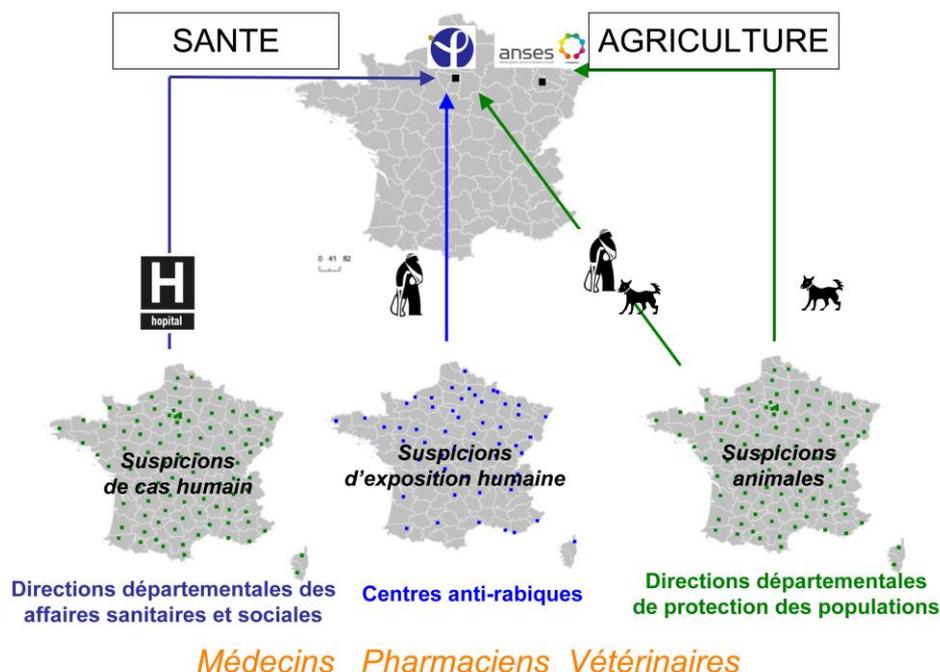
3 Activités de surveillance

3.1 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

3.1.1 Descriptions des circuits de surveillance et analyses épidémiologiques

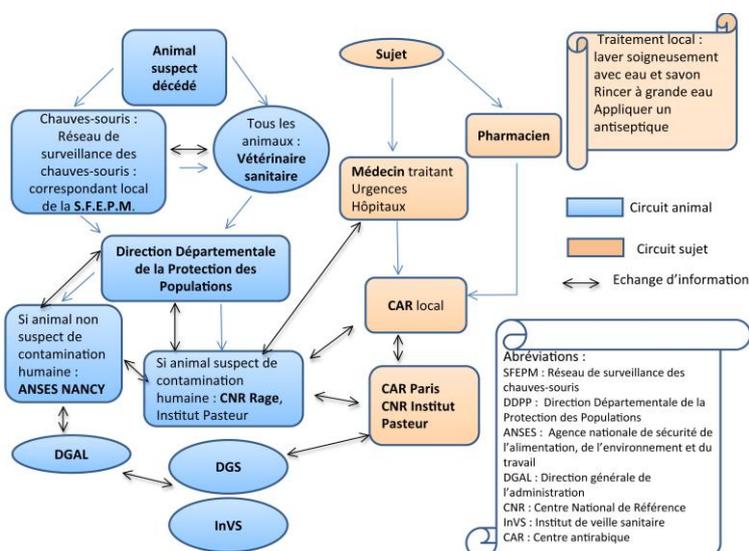
Le CNRR est impliqué dans un important réseau national de partenaires participant à la surveillance, et le cas échéant, au contrôle de la rage en France. En effet, de nombreux acteurs des secteurs humains et vétérinaires, au niveau local ou central, participent au contrôle de la rage en France. Le CNRR se présente comme un maillon initial et essentiel au sein de ce réseau de surveillance ainsi que dans le processus d'alerte. Plus particulièrement, le CNRR se situe à l'interface de deux types de circuits : l'un lié aux suspicions de rage humaine et à la prophylaxie de la rage humaine (circuit humain), le deuxième relié aux cas animaux susceptibles d'avoir transmis la rage à l'homme (circuit animal) (Figs. 3 et 4).

Figure 3: Description des circuits de surveillance de la Rage en France.



(d'après Z. Lardon)

Figure 4 : Circuit de surveillance de la rage chez l'animal et de la prise en charge thérapeutique des expositions en France.



(d'après Bourhy, H., Bruyère-Masson, V., Mailles A., Moutou, F. (2004). *La lutte concertée contre la rage. Epidémiol. et santé anim.*, 46 : 45-55).

3.1.1.1 Circuit humain

3.1.1.1.1 Suspensions de rage humaine

Le CNRR centralise toutes les analyses concernant les suspicions de rage humaine (Figs. 3 et 4). Ces suspicions lui sont communiquées directement par les services de maladies infectieuses, de neurologie ou de réanimation des Centres Hospitaliers nationaux, ou transmises via les CAR locaux. Ces suspicions concernent des patients présentant des troubles neurologiques d'étiologies indéterminées, associées ou non à un antécédent de voyage à l'étranger ou à une morsure animale. Le CNRR intervient habituellement pour établir un diagnostic de deuxième voire de troisième intention. En 2012, le nombre de suspicions de rage humaine traitées au CNRR s'est révélé plus important (17 cas au total) que celui habituellement retrouvé dans les années précédentes (environ une dizaine par an). Le type et le nombre de prélèvements (salive, sérum, LCR et biopsie de peau pour le diagnostic *intra-vitam* ou biopsie cérébrale et biopsie de peau pour le diagnostic *post-mortem*) reçus par patient pour analyse au CNRR restent très variables, dépendant de l'évolution clinique du patient considéré mais également de l'intérêt des cliniciens à réaliser un diagnostic de rage.

Le diagnostic *post-mortem* de rage humaine est établi dans un délai de 24 à 48 heures après réception des prélèvements. Les délais de réponse du diagnostic *intra-vitam* sont variables suivant le type d'analyse entrepris. Il faut actuellement environ trois jours pour rendre un résultat de diagnostic complet (détection d'ARN viraux dans les prélèvements biologiques type salive, LCR et biopsie de peau; et détection des anticorps antirabiques par séroneutralisation ou test ELISA). Le typage des virus est réalisé dans un délai maximum de 5 jours après réception des prélèvements. Les résultats sont communiqués aux responsables des services hospitaliers concernés par téléphone dès leur obtention puis par courrier. En cas de diagnostic positif, l'InVS et la DGS sont

immédiatement informés par courriel, télécopie et par téléphone suivant la procédure d'alerte mise en place au CNRR.

Le dernier cas de rage humaine contractée en France métropolitaine remonte à 1924. Cependant, le risque de rage humaine reste présent en France, au travers notamment des cas d'importation : 20 cas ont été recensés en France métropolitaine de 1970 à 2011 (Tableau IX). La très grande majorité (90%) de ces cas provenait d'Afrique. Le dernier a été diagnostiqué en 2003 à Lyon chez un enfant revenant du Gabon. Une proportion importante (50%) d'enfants de moins de 15 ans est notée. Ceci est une caractéristique générale de l'épidémiologie de la rage dans le monde. Enfin en 2008, le premier cas autochtone a été enregistré en Guyane chez un patient infecté par un virus rabique d'origine desmodine (virus de rage des chauves-souris hématophages d'Amérique latine). Aucun cas de rage humaine n'a été diagnostiqué en 2012.

Tableau IX: Cas humains de rage recensés en France depuis 1970.

Année	Sexe	Age (an)	Pays	Animal
1970	M	3	Niger	Chat
1973	M	10	Gabon	Chien
1976	M	5	Gabon	Chien
1976	M	18	Algérie	Chien
1976	M	28	Maroc	?
1976	M	10	Algérie	Chien
1977	M	2	Gabon	Chien
1977	M	4	Maroc	Chien
1979	F	57	Egypte	Chien
1979	M	36	Egypte	Grefte de cornée
1980	M	4	Tunisie	Chien
1982	M	40	Sénégal	Chien
1990	M	28	Mexique	Chien
1992	M	3	Algérie	Chien
1994	M	46	Mali	Chien
1996	M	3	Madagascar	Chien
1996	M	60	Algérie	Chien
1996	M	71	Algérie	Chien
1997	F	50	Inde	Chien
2003	M	3	Gabon	Chien
2008	M	42	Guyane	?

3.1.1.1.2 Prophylaxie de la rage humaine

Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des expositions

La prophylaxie de la rage humaine est pratiquée en France dans les CAR et les AAR (Figs. 3 et 4). Les antennes ne sont pas habilitées à débiter un traitement antirabique. Elles prennent en charge la poursuite des traitements commencés dans les CAR. Actuellement, 64 CAR et 20 antennes sont répartis en France et dans les DOM (circulaire DGS/SD 5 C n° 2003-184 du 8 avril 2003 relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique ; circulaires DGS/SD 5 C du 14 novembre 2005 et DGS/SD 5 C du 28 novembre 2007 complétant la circulaire DGS/VS2 n° 99-304 du 26 mai 1999 modifiée relative à la mise à jour de la liste des centres de traitement antirabique et des antennes de traitement antirabique). Les CAR et les antennes sont répartis en majorité dans les services d'urgences des Centres Hospitaliers (45%), dans les services de pathologie infectieuse (30%), dans les services de médecine interne (15%) et les centres de vaccination (10%). La répartition géographique des CAR et des antennes montre une prédominance dans les régions du nord et de l'est de la France où l'épizootie de rage vulpine était présente

jusqu'en 1998. L'évolution de l'épidémiologie de la rage animale, ainsi que la survenue de rares cas humains contractés en dehors du territoire français, ont mis en évidence le besoin de personnel médical formé sur tout le territoire.

Contribution à la surveillance nationale : analyse des données

La surveillance de la rage humaine et de la prophylaxie de la rage humaine est effective en France depuis 1982. La collaboration des CAR avec le CNRR permet l'édition annuelle d'un Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage humaine en France, à la demande des Autorités de tutelle, InVS et DGS. Ces données sont dorénavant disponibles sur Internet, de façon sécurisée (identifiant nominatif et mot de passe) pour les membres des CAR autorisés et les personnes habilitées des organismes de tutelle, InVS et DGS. Les données sont saisies :

- directement par les CAR ou les AAR (46 CAR ou AAR ont saisi leurs données au 1er mars 2013 via le logiciel Voozahoo),
- par le CNRR à partir des données envoyées sous format papier par les CAR,
- par la société Epiconcept à partir des données reçues sous format électronique.

La mise à disposition du logiciel Voozahoo (société Epiconcept) permet une saisie régulière tout au long de l'année. De fait, chaque CAR peut analyser et suivre son activité directement, les autorités de tutelle également.

L'analyse globale des données est effectuée annuellement lors de la parution du Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage Humaine en France. Les tableaux sont directement accessibles sur Internet. Des analyses intermédiaires et/ou complémentaires peuvent être effectuées par chaque utilisateur au moyen du module statistique. L'analyse des données de l'année précédente est effectuée par le CNRR. Elle est envoyée par courrier électronique, mise sur le site Internet de l'Institut Pasteur (<http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004h-07f/bulletin-2010.pdf>) et sur l'espace partagé dédié aux CAR (vaccilabcar@pasteur.fr). Cette analyse peut être également envoyée sous format papier sur demande.

Analyse des données de 2011

Le Bulletin comportant l'analyse des données 2011 est paru en fin d'année 2012. Pour l'année 2011, le CNRR avait reçu et analysé les données transmises par 58 CAR, représentant au total 8300 patients. Selon ces données, le pourcentage des consultants ayant reçu un traitement antirabique post-exposition en 2011 (50,1%) est stable par rapport à l'année 2010 (Fig. 5). Dans 90,6% des cas, le contact avec un animal considéré comme suspect de rage a eu lieu en France (Fig. 6). Pour 12% des patients traités, une sérovaccination a été mise en place et aucun patient n'a reçu de sérum seul. Le vaccin préparé sur cellules Vero® (PVRV) a été utilisé dans 97,7% des traitements.

Figure 5 : Evolution du nombre de traitements et de consultants en post-exposition de 2003 à 2011

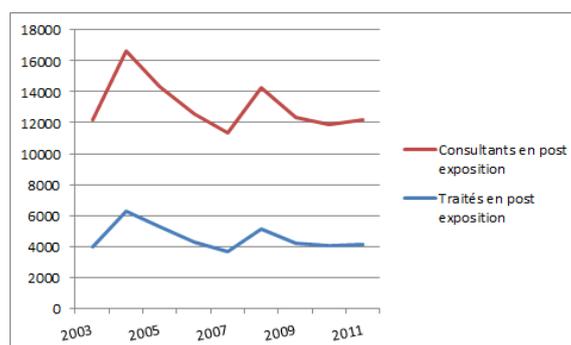
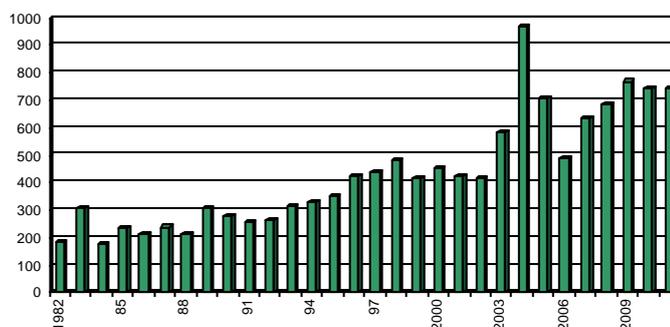


Figure 6 : Evolution du nombre de traitements antirabiques chez les patients exposés à l'étranger (1982-2011)



Analyse des données de 2012

Les données complètes pour l'année 2012 ne seront disponibles que courant juin-juillet 2013. Elles seront complétées et validées dans le Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage en France en 2012 qui sera disponible courant 2013. Selon l'état de la base de données Voozahoo au 1er mars 2013, 6758 patients ont consulté les CAR français en 2012 en post-exposition, dont 3082 traités, 3465 non traités, 131 passages et 80 patients sans précisions pour le traitement. Parmi les traités, 495 patients ont reçu des Ig (humaines dans 441 cas et animales dans 54 cas, les Ig animales ayant probablement été administrées à l'étranger). Aucun échec de prophylaxie post-exposition n'a été rapporté.

Analyse des données de 2012 de Paris et sa région

Concernant le CAR de l'IP (données exhaustives pour 2012): 1085 patients ont été reçus en post-exposition dont 642 (59,2%) traités, 423 non traités, 18 passages et 2 patients sans précision sur le traitement. Parmi les traités (hors passages), 123 patients ont reçu des Ig humaines et 2 des Ig animales (à l'étranger). Six patients ont reçu à l'étranger des Ig antirabiques sans précision sur la nature des Ig (humaines ou animales). Parmi les patients hors passage, 441 sont des femmes et 617 des hommes (résultats basés sur les données disponibles pour 1058 patients parmi les 1067 recensés hors passage). L'âge moyen des 1067 patients est de 34,5 ans (min 1 an, max 85 ans). L'origine de la contamination a eu lieu à l'étranger pour 38,4% des consultants et 60,8% des

consultants ont reçu un traitement antirabique. Parmi ces 1067 patients, 897 ont été exposés à un animal de statut inconnu (absence de mise sous surveillance, absence de diagnostic de laboratoire). Les espèces à la source de l'exposition sont le chien (65%), le chat (16%), les singes (7%) et les chauves-souris. Les patients traités pour lesquels l'information sur l'observance était disponible ont été 88% à terminer leur prophylaxie post-exposition. Dans 4,4% des cas, les traitements ont été arrêtés sur décision médicale (animal diagnostiqué négatif au laboratoire, animal en bonne santé à l'issue de la surveillance vétérinaire) et dans 7,6% des cas, les traitements ont été abandonnés par les patients. Dans 65,3% des cas, aucun effet indésirable n'a été signalé.

Il faut noter qu'en juin 2012 le CAR de Bégin a ouvert: il a reçu 93 patients en post-exposition dont 75 (80,6%) traités, 11 non traités et 6 passages. Parmi les traités 14 patients ont reçu des Ig. Parmi les 87 patients hors passage, 48 ont été exposés en France, les autres l'ont été à l'étranger.

3.1.1.2 *Circuit animal*

Les Directions Départementales de la Protection des Populations (DDPP ou DDCSPP), les Laboratoires Vétérinaires Départementaux (LVD) et les Ecoles Nationales Vétérinaires constituent les partenaires de ce réseau (Figs. 3 et 4). Ils adressent au CNRR tous les prélèvements animaux suspects de rage ayant pu entraîner une contamination humaine par léchage, griffure ou morsure, voire par simple manipulation, et ceci quelle que soit l'origine géographique de ces animaux. L'ensemble de ces partenaires permet d'obtenir un maillage très serré sur le terrain, offrant ainsi une surveillance nationale (France métropolitaine et d'Outre-mer) permanente et la plus exhaustive possible de tous les cas animaux suspects, y compris les chauves-souris. Parallèlement, le CNRR est en relation avec l'Anses-Nancy, qui traite spécifiquement des cas animaux non susceptibles d'avoir transmis la rage à l'homme. Il contribue ainsi à l'analyse épidémiologique effectuée par l'Anses-Nancy dans laquelle sont regroupées toutes les analyses pour recherche de rage animale faites en France.

Les techniques actuelles de diagnostic de la rage au CNRR permettent de porter un diagnostic de certitude dans un délai de 24 à 48 heures suivant la réception du prélèvement. Les résultats sont alors télécopiés et envoyés par courrier aux LVD ou directement aux directeurs des DDPP qui se chargent d'en informer les personnes exposées. Le logiciel de saisie des données et d'édition des formulaires de réponse permet l'exportation des données épidémiologiques vers des logiciels d'exploitation type EpiInfo et Stata. La traçabilité assurée dans le cadre de notre système qualité nous permet de vérifier la vitesse de réponse en matière de résultats d'analyse. En 2012, le CNRR a maintenu l'objectif défini lors de l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de Référence en termes de délais d'envoi de résultats : 65,5% des résultats ont été validés et envoyés dans un délai de 2 jours après réception des échantillons par le CNRR (contre 71% en 2011) et 96,5% dans un délai de 5 jours (contre 97,8% en 2011).

En cas de diagnostic positif, l'InVS et la DGS sont immédiatement informés par courriel, télécopie et par téléphone suivant la procédure d'alerte mise en place au CNRR. Le typage des virus est habituellement effectué dans un délai maximum de 5 jours après réception du prélèvement. Au cours de l'année 2012, le délai de réalisation de ce typage pour le cas positif identifié par le CNRR a été exceptionnellement plus long (6 jours), de par la réception de cet échantillon en fin de semaine (vendredi) et la présence d'un jour férié au cours de la période d'analyse.

Parallèlement, en vue d'améliorer les conditions générales d'acheminement des prélèvements animaux envoyés au CNRR pour analyse, les délais observés entre la mort de l'animal suspecté de rage et sa réception au

CNRR ont été collectés mensuellement pour chaque département et analysés. En moyenne, un délai de plus de 5 jours (5,4 pour 2012) a été observé entre la mort de l'animal et son arrivée au CNRR. Une information des conditions réglementaires de transport routier des prélèvements animaux suspects de rage a été apportée aux expéditeurs (site Internet de l'Institut Pasteur réactualisé, conseils téléphoniques, enquête satisfaction-client réalisée par le CNRR, etc.). Ces actions permettent au CNRR d'obtenir un état des lieux actualisé et de maîtriser les éléments critiques relatifs au parcours des prélèvements biologiques, de leurs expéditions par les laboratoires demandeurs à l'édition et à la transmission du rapport d'essai par le CNRR. Ces informations permettent au CNRR d'inciter certains expéditeurs à améliorer leurs conditions de transport (délai d'envoi, respect des conditions réglementaires de transport routier).

3.1.2 Conclusions

3.1.2.1 *Surveillance de la rage animale en France*

Le dernier cas de rage vulpine en France a été diagnostiqué à l'Institut Pasteur sur un chat en provenance de Moselle en décembre 1998. Cependant, le suivi épidémiologique de la rage animale doit être maintenu. Les cas d'importation recensés les années précédentes incitent à la plus grande prudence. La surveillance est basée sur la vigilance de nombreux acteurs: vétérinaires sanitaires, médecins généralistes, CAR, DDPP. Le CNRR intervient au bout de cette chaîne par l'analyse des échantillons reçus et le conseil aux autorités de Santé. Il est à noter qu'en 2012, 6 animaux importés illégalement (selon les indications mentionnées sur les commémoratifs associés aux prélèvements) ont été reçus et analysés au CNRR (Tableau III).

La rage des chiroptères est toujours présente en France métropolitaine. Bien qu'aucun cas n'ait été identifié au CNRR en 2012, 5 cas de chauves-souris positives ont pu être diagnostiqués par l'Anses-Nancy au travers du réseau de surveillance passive. Pour quatre d'entre eux, l'espèce de chauves-souris identifiée correspondait à la sérotine commune (*Eptesicus serotinus*) et le lyssavirus identifié appartenait à l'espèce *European bat lyssavirus type 1* (EBLV-1), sous-type a ou b. Le dernier cas concernait une chauve-souris de l'espèce vespertilion de Natterer (*Myotis nattereri*) originaire de l'est de la France, et pour laquelle une nouvelle espèce de lyssavirus (*Bokeloh bat lyssavirus* ou BBLV) a été mise en évidence. Il s'agit du deuxième cas identifié en Europe, le premier ayant été détecté en Allemagne en 2010 chez cette même espèce.

Des mouvements d'animaux exotiques augmentent les risques d'introduction de la rage en France. Ils permettent l'introduction en France de lyssavirus n'existant pas en Europe. Ce type de problème n'a pas été à l'origine de cas durant la période examinée dans ce rapport. Un exemple antérieur nous oblige néanmoins à rester prudents (cf. introduction d'un lyssavirus Lagos bat, correspondant à l'espèce LBV, par une chauve-souris frugivore vendue dans une animalerie en 1999).

3.1.2.2 *Prophylaxie de la rage humaine en France*

Aucun cas de rage humaine autochtone n'a été déploré sur le territoire métropolitain en 2012 en dépit du nombre important de personnes potentiellement exposées à l'étranger et en dépit de l'exposition aux chiroptères. Ceci résulte notamment de l'efficacité de la prise en charge des patients par le réseau des centres antirabiques et de l'efficacité du diagnostic de laboratoire effectué par le CNRR qui permet d'instaurer rapidement un traitement antirabique quand il est justifié, ou au contraire de l'interrompre si le prélèvement s'avère négatif. La prophylaxie de la rage humaine se complexifie. Elle nécessite la présence de personnel compétent pour cette activité dans

toutes les régions ainsi qu'un accès facile à des sources d'informations fiables et à jour sur l'épidémiologie et les modes de prophylaxie (protocoles de traitement, etc.). En 2012, le nombre de consultants ne semble pas avoir baissé significativement par rapport à l'année précédente (d'après les données du CAR de l'Institut Pasteur, mais ces données restent à confirmer lorsque tous les CAR auront transmis leurs données de 2012). Aucune variation notoire du nombre de personnes traitées n'est observée depuis 2006, si ce n'est en 2008 suite au cas recensé en Guyane et à une série de cas animaux observée en France métropolitaine suite à l'importation d'un chien enragé fin 2007. Le nombre de patients traités à la suite d'une exposition dans une région d'enzootie apparaît stable à ce jour en comparaison avec l'année 2011. Parallèlement, les lyssavirus qui infectent les chiroptères peuvent poser pour certains d'entre eux le problème de l'efficacité des vaccins et des immunoglobulines actuellement disponibles.

3.2 Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux

Au cours de l'année 2012, le CNRR a reçu et analysé un total de 1239 prélèvements animaux liés à une suspicion de transmission de rage animale à l'homme. Parmi ces échantillons, le CNRR a déterminé un cas de rage sur un prélèvement de chien expédié directement par l'Armée Française en poste en Afghanistan. Le typage moléculaire de la souche virale (réalisé par RT-PCR puis séquençage) a permis de confirmer l'origine afghane de cette souche.

En parallèle, un total de 17 suspicions de cas de rage humaine a été reçu et analysé au CNRR en 2012. Le diagnostic de toutes ces suspicions, réalisé par techniques moléculaires et/ou sérologiques, s'est révélé négatif.

3.3 Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens

Le CNRR travaille en étroite collaboration avec de nombreuses organisations (ECDC, OMS) et de nombreux laboratoires travaillant dans le domaine de la rage en Europe (Centre Collaborateur de l'OMS de Surveillance et de Recherche sur la Rage, Friedrich-Loeffler-Institut en Allemagne responsable du Bulletin d'information sur la rage en Europe: <http://www.who-rabies-bulletin.org>). Les responsables du CNRR travaillent avec l'OMS en tant qu'experts dans leur domaine respectif : prophylaxie et traitement après exposition contre la rage, diagnostic biologique, projets de développement, épidémiologie de la rage. En 2009, le mandat de l'Unité DyLAH en tant que centre Collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage a été renouvelé.

Le CNRR, en lien avec le CCOMS rage aussi hébergé par l'unité DyLAH, a contribué durant l'année 2012 à la surveillance et à la formation en matière de prophylaxie de la rage humaine au sein des Instituts du Réseau international des Instituts Pasteur. A la demande de certains centres hospitaliers situés dans des pays européens ne bénéficiant pas de centres nationaux de référence de la rage, le CNRR peut également être amené à réaliser un diagnostic *intra-vitam* de rage pour des patients hospitalisés dans leurs services, comme ce fut le cas en 2012 chez un patient hospitalisé au Centre Hospitalier d'Héraklion en Crète, Grèce.

3.4 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

En 2012, le CNRR a maintenu sa mission visant à assurer un suivi des contrôles sérologiques des chiroptérologues, conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du CSHPF. Cette surveillance sérologique annuelle (avant la saison de

capture des chauves-souris) doit être réalisée par une technique de neutralisation (technique RFFIT). Son résultat détermine, en fonction du taux d'anticorps, la fréquence des rappels, voire même la recommandation de cesser toute exposition aux chiroptères si le taux d'anticorps est inférieur à 1 UI/ml. Les sérologies de contrôle doivent être réalisées au minimum 15 jours après la 3^{ème} injection de la primo-vaccination ou 15 jours après le rappel. Cependant, un nombre très limité de sérums (n = 2) a été reçu en 2012 dans le cadre de cette surveillance. Ils proviennent de Guyane, région avec laquelle le CNRR entretient des liens étroits avec le réseau des chiroptérologues. En ce qui concerne le reste du territoire français et en dépit des annonces faites, les sérologies de contrôle sont probablement effectuées par des laboratoires de ville.

4 Alertes

Chaque cas de rage diagnostiqué chez l'homme ou l'animal est signifié directement à la DGS, à l'InVS, à la DGAI et à l'Anses selon une procédure applicable depuis 2002 dans le système Qualité du CNRR (procédure RR00055). La transmission des résultats est réalisée par téléphone, courriel et télécopie. Une adresse courriel unique pour le CNRR (cnrrage@pasteur.fr) permet de joindre de manière certaine un des responsables du CNRR. Enfin deux téléphones portables assurent la possibilité de joindre un responsable du CNRR de manière quasi-continue.

Lors de la survenue de cas de rage posant des problèmes particuliers de prise en charge, le CNRR en collaboration avec les autres instances concernées met en place des mesures d'urgence telles que : la diffusion d'une mise au point par télécopie ou par courriel à destination des CAR, l'organisation de réunions téléphoniques en liaison avec la DGS et l'InVS, et la communication d'informations adaptées au grand public et à la presse.

Le CNRR est très souvent sollicité dans le cadre de ces alertes par l'Anses, la DGAI et l'Ansm (ex Afssaps) pour donner son avis sur l'analyse du risque et les mesures de prophylaxie à mettre en place en fonction de l'origine et de la nature des cas identifiés.

5 Activités d'informations, de formation et de conseil

5.1 Diffusion des résultats - Impact national et international du CNRR

Les techniques actuelles de diagnostic de la rage permettent de porter un diagnostic de certitude dans un délai de 24 à 48 heures suivant la réception du prélèvement. Les résultats positifs sont alors télécopiés et envoyés par courrier aux directeurs des LVD ou directement aux directeurs des DDPP ou DDCSPP qui se chargent d'en informer les personnes exposées. Le logiciel de saisie des données et d'édition des formulaires de réponse permet l'exportation des données épidémiologiques vers des logiciels d'exploitation type EpiInfo et Stata. La traçabilité assurée dans le cadre de notre système Qualité nous permet de vérifier la vitesse de réponse en matière de résultats d'analyse.

En ce qui concerne l'enquête "satisfactions-clients" destinée à l'ensemble des LDV et des DDPP (ou DDCSPP) lancée fin 2011-début 2012, le CNRR a obtenu 87,6% de satisfaction parmi les retours d'enquête reçus.

Le CNRR contribue à l'analyse épidémiologique effectuée par l'Anses-Nancy et dans laquelle sont regroupées toutes les analyses pour recherche de rage faites en France. Le CNRR collabore aussi avec le Centre Collaborateur de l'OMS de Surveillance et de Recherche sur la Rage, Friedrich-Loeffler-Institut en Allemagne responsable du Bulletin d'information sur la rage en Europe: <http://www.who-rabies-bulletin.org>.

5.2 Centralisation et diffusion des données sur la prophylaxie de la rage chez l'homme

Les personnes autorisées des CAR et des organismes de tutelle (InVS, DGS) se connectent sur le site <https://epidemiopasteur.fr/rage/vaccilab/> grâce au logiciel Voozadoo et au moyen d'un identifiant et d'un mot de passe individuel donné par la société Epiconcept. Grâce à ce logiciel sécurisé et selon le niveau d'accès attribué par le CNRR et le directeur du CAR, ces personnes peuvent rentrer directement leurs données sur Internet, les analyser, utiliser les modules statistiques, etc. Ils peuvent aussi accéder aux données générales du CNRR de l'année en cours ou de la précédente. Le logiciel Voozadoo de saisie et d'analyse des données des CAR est utilisé depuis 2005 par le CNRR et il a été mis à la disposition des CAR depuis 2006. En 2011, il a été utilisé par 92% des CAR pour saisir leurs données.

Le Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France, édité par le CNRR depuis 1982, rassemble les données des CAR de France et des départements d'Outre-mer. Les données, anonymes, sont envoyées sur la base du volontariat au CNRR qui les analyse. Le Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France de 2011, de même que les éditions des années précédentes depuis 1994, sont disponibles directement sur Internet (<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/centres-nationaux-de-referance-et-centres-collaborateurs-de-l-oms/cnr-et-ccoms/cnr-de-la-rage/actualites-rapports>). Les données de ce Bulletin sont également disponibles sous la forme d'un fichier au format .pdf pour tous les organismes (DDASS, DDPP, écoles vétérinaires, etc.) qui en font la demande. Enfin, ce Bulletin est envoyé par courrier électronique aux membres des CAR.

5.3 Echange de données au niveau international

Le directeur du CNRR est aussi le directeur du Centre Collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur la Rage et est membre du panel d'expert sur la rage de l'OMS. L'Unité DyLAH de l'Institut Pasteur a permis un suivi épidémiologique et fondamental de la rage à la fois au niveau national et international.

5.4 Activités de conseil aux professionnels

Le CNRR répond quotidiennement aux nombreuses demandes de renseignements et conseils émanant de personnes mordues, de médecins, de vétérinaires, de CAR ainsi que des responsables sanitaires départementaux (réponses téléphoniques: environ 3000/an, réponses par courriel: environ 2000/an; courriers et télécopies: environ 4000/an). Les interrogations par courrier électronique sont faites à l'adresse cnrrage@pasteur.fr. Sont regroupés sous cette adresse les membres du CNRR de formation diverse, médecins, vétérinaire, pharmacien. Pour les questions exclusivement médicales, une adresse arrivant uniquement à l'équipe médicale, garantissant ainsi la confidentialité pour les patients, est disponible à l'adresse consrage@pasteur.fr.

Le CNRR est régulièrement consulté par la DGS, l'InVS, la DGAI, l'Ansm (ex Afssaps) et l'Anses. Les ONG et les Ambassades de France font appel au CNRR pour obtenir des renseignements concernant le traitement après exposition et la fourniture de vaccins et de sérums antirabiques. Le site Internet du CNRR, présent sur le site Internet de l'Institut Pasteur, permet d'obtenir des informations pratiques mises à jour régulièrement, telle la liste des CAR en France et leur adresse (<http://www.pasteur.fr/sante>). Des articles ont régulièrement été publiés dans la presse médicale et épidémiologique internationale. Les médias trouvent auprès du CNRR une source d'informations fiables et régulièrement mises à jour.

Au cours de l'année 2012, le directeur du CNRR (H. Bourhy) et un des directeurs adjoints (F. Ribadeau-Dumas) ont participé à plusieurs groupes de travail à l'initiative du Directeur Général de la Santé :

- Groupe de travail de la DGS mis en place en 2011 sur le thème de la prophylaxie post-exposition de la rage. L'objectif était de définir des recommandations françaises pour la prise en charge sur le territoire français des personnes exposées et d'adapter les recommandations internationales aux différents contextes épidémiologiques rencontrés en France. Un rapport a été remis à la Direction Générale de la Santé en 2012.
- Groupe de travail "Recommandations vaccination antirabique" suite à une saisine du Haut Conseil de la Santé Publique le 11 juillet 2012. L'objectif était de clarifier les recommandations applicables en France pour la prévention de la rage chez les personnes susceptibles d'être exposées de par leur profession, leurs activités ou leurs voyages. Il était demandé d'examiner particulièrement la question des injections de rappel et du protocole de prophylaxie post-exposition chez un sujet vacciné.
- Le CNRR a organisé la 7^{ème} Réunion des Centres antirabiques qui s'est tenue à l'Institut Pasteur le 13 mars 2012 et a réuni les responsables des centres ainsi que des représentants des organismes de tutelle (DGS, InVS, Anses Nancy).
- Information des CAR à propos de la situation de la rage en Grèce : diffusion d'une note par courriel et par fax le 29 novembre 2012.

5.4.1 Enseignement

Cours et formations :

Cours DIU : Urgences et Thérapeutique anti-infectieuse, Faculté de Bicêtre, Paris 11, le 4 avril 2012 (Florence Ribadeau-Dumas)

La rage dans le monde en 2012. 5^{ème} Journée Jean-Gérard Guillet de vaccinologie clinique, Hôpital du Val de Grâce, Paris, le 5 avril 2012 (Florence Ribadeau-Dumas)

Intervention à l'Hôpital Bichat « Prophylaxie post-exposition de la rage en France en 2012 » le 20 juin 2012 (Florence Ribadeau-Dumas)

Cours DIU Dermatologie infectieuse et tropicale (Module1 Maladies d'inoculation), Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière « Conduite à tenir devant une morsure animale », le 16 novembre 2012 (Florence Ribadeau-Dumas)

Intervention devant staff pôle infectieux, Hôpital Bichat, « Rage : quelle conduite à tenir en France en 2012 », le 16 novembre 2012 (Florence Ribadeau-Dumas)

Cours International de Vaccinologie, DU Bordeaux 2, "La vaccination contre la rage", Ecole du Val de Grâce, Paris, le 28 mars 2012 (H. Bourhy)

Cours 3ème année enseignement Virologie à l'Institut de formation de techniciens en analyses biomédicales, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, le 8 mars 2012 (H. Bourhy)

Cours Master M2, UE Mécanismes cellulaires et moléculaires des interactions hôtes microorganismes, Faculté de Pharmacie, Université Paris Sud XI - Université Versailles-St Quentin, "les infections à lyssavirus", le 10 octobre 2012 (H. Bourhy)

Cours de virologie systématique, diagnostic et surveillance des maladies virales, Institut Pasteur, Paris, « Les Lyssavirus », le 16 mai 2012 (H. Bourhy)

Cours M2, module Méthodologie de l'épidémiologie « Le réseau de l'épidémiologie de la rage », CIRAD, Montpellier, le 21 novembre 2012 (H. Bourhy)

Encadrement d'étudiants en thèse de doctorat ou Master

- Melle Sophie Luco, Thèse de Doctorat en Biologie (Paris VII) : « Impact de la protéine de matrice des lyssavirus sur la réponse antivirale liée à NFκB », soutenue en juillet 2012 (Directeur de thèse : H. Bourhy).
- Mme Florence Larrous, salariée IP, technicienne en CDI, B3MI, Université Paris VII : "Implication des protéines virales dans la pathogénie des lyssavirus. Protéine de matrice et complexe des répliquons" (Directeur de Thèse : H. Bourhy)
- M. Medhi Archambaud, étudiant en Master 2 IMVI, Université Paris VII: "Cartographie de l'interaction entre la protéine de matrice des lyssavirus, les agents de la rage, et une protéine cellulaire impliquée dans la réponse antivirale", 1/12/2011 au 27/07/2012
- M. Benoit Besson, étudiant en Master 2, Université Paris VII : "Mécanismes de virulence impliquant la protéine M des lyssavirus et le complexe de régulation de la transcription NF- κB", 21/11/2012 au 5/07/2013

Membre de jury de thèse et HDR

- M. Gaël Maganga, Doctorat de l'Université Sciences & Techniques de Montpellier 2, le 20 décembre 2012 (H. Bourhy)

5.4.2 Stagiaires

Le CNRR est chargé de la formation des médecins des CAR. Les médecins responsables de ces centres doivent réglementairement effectuer un stage de formation (1 journée au CAR situé à l'Institut Pasteur à Paris). Nous essayons d'étendre cette formation à tous les médecins exerçant dans un CAR. Ceci est effectif pour les nouveaux centres et les personnes nouvellement impliquées.

Reçus dans le cadre de la formation des médecins responsables des CAR:

- Dr Nicolas Robin, Centre hospitalier de Montreuil/Mer, le 12 février 2012
- Dr Barbara Kuli, Centre antirabique de La Réunion, le 17 février 2012
- Dr Sandrine Pons, Centre antirabique de Toulon, le 14 mars 2012
- Dr Marie Lascurettes, Centre antirabique de Pau, le 30 mars 2012
- Dr Hikombo Hitoto, Centre antirabique Le Mans, le 13 avril 2012
- Dr Clara Flateau, Centre antirabique, Hôpital Bégin St Mandé, le 25 avril 2012
- Dr Dina Andriamanana, Centre antirabique, Hôpital Bégin St Mandé, le 4 mai 2012
- Dr Emmanuel Piednoir, Centre Hospitalier d'Avranches-Granville, le 11 mai 2012
- Mme Rose-Marie Bardet, Centre Hospitalier de Moulins, le 25 juin 2012
- Dr. Aubin, Centre Hospitalier de Moulins, le 28 juin 2012

- Dr Wania Roggiani, Centre antirabique de Cayenne, le 13 septembre 2012
- Dr. Farida Belhadj, Centre antirabique de Moulins, le 20 septembre 2012
- Dr. Béatrice Ménard, Centre antirabique Isba Santé Lyon, le 8 octobre 2012
- Dr. Fabienne Le Goff, Centre antirabique Isba Santé Lyon, le 25 octobre 2012.

Encadrement d'étudiants et de stagiaires scientifiques:

- Dr Minerva Cervantes Gonzalez, chercheur contractuel, 3/05/2010 au 15/03/2013
- Dr Youcef Ben Khalifa, chercheur contractuel, du 5/09/2011 au 5/9/2013
- Cécile Troupin, chercheur contractuel, 16/08/2012 au 30/08/2013
- Nicolas Saint-Alme, étudiant L3 ENS Cachan, 29/05/2012 au 3/08/2012
- Wuyang Zhu, visiteur scientifique, CDC Beijing, Chine, 20/11/2012 au 15/02/2013

5.4.3 Invitations à des réunions d'experts

Mise en place d'un projet de recherche clinique sur les encéphalites en Afrique centrale et de l'ouest (PTR 342, DEVINE), Abidjan, Côte d'Ivoire, 8-11 janvier 2012 (L. Dacheux)

Invitation à la réunion de travail « Encéphalites infectieuses en Asie du Sud Est », Phnom Penh, Cambodge, 12-15 février 2012 (H. Bourhy)

Réunion Programme PREDEMICS à l'Université de Barcelone, 14-15 mars 2012 (H. Bourhy)

National rabies training in China, Pékin, Chine Beijing du 14 au 16 mai 2012. Conférence sur les techniques de diagnostic et suivi des travaux pratiques, organisée par Institute for Viral Disease Control and Prevention, China CDC, 155 Chang Bai Road. Chang Ping Qu, Beijing, China. Auditoire: environ 50 personnes travaillant dans les CDC régionaux en Chine (H. Bourhy).

Groupe de travail de la DGS mis en place en 2011 sur le thème de la prophylaxie post exposition de la rage. Un rapport a été remis à la Direction Générale de la Santé (F. Ribadeau-Dumas et H. Bourhy)

Groupe de travail "Recommandations vaccination antirabique" suite à une saisine du Haut Conseil de la Santé Publique le 11 juillet 2012 (F. Ribadeau-Dumas et H. Bourhy).

Consultation de l'OMS sur la rage, 18-20 septembre 2012, OMS, Genève. Révision du premier rapport de la consultation des experts de l'OMS sur la rage publiée dans la série des rapports techniques en 2005 (H. Bourhy).

Réunion européenne PREDEMICS, Palma de Majorque, Espagne, 3-5 octobre 2012 (H. Bourhy, L. Dacheux, C. Troupin, F. Larrous).

6 Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNRR

6.1 Etudes sur l'évolution et l'adaptation des lyssavirus

Le CNRR possède une expérience importante relayée par l'Unité Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte dans le domaine du séquençage et de l'analyse phylogénique des lyssavirus. Ces études ont été notamment poursuivies en 2012 pour essayer de comprendre la dynamique spatio-temporelle de la diffusion de la rage canine en milieu urbain. Ces travaux entrepris en relation avec le programme européen PREDEMICS (<http://predemics.biomedtrain.eu>) sont en cours d'analyse.

6.2 Recherches sur l'épidémiologie et la physiopathogénie des lyssavirus de chauves-souris

L'étude de la rage des chauves-souris est un sujet qui est développé depuis longtemps à l'Institut Pasteur et au CNRR en particulier. Ces études concernent plusieurs problématiques de recherche fondamentale ayant des répercussions en santé publique.

Trente-trois espèces différentes de chauves-souris insectivores sont présentes en Europe. L'Unité DyLAH a montré par un suivi longitudinal de colonies de chauves-souris en Espagne que de nombreuses espèces peuvent être infectées par les lyssavirus de chauves-souris européennes (EBLV). En 2012, l'unité de recherche en lien avec le CNRR et le CCOMS Rage a poursuivi des études sur la dynamique de la rage dans diverses colonies de chauve-souris. Ces études ont utilisé plusieurs approches : recueil de données écologiques, sérologiques et virologiques sur le terrain, études phylogénétiques des isolats, modélisation mathématique de l'infection en essayant d'intégrer tous les paramètres recueillis afin d'obtenir des informations sur la dynamique spatio-temporelle de la rage dans les colonies de chauves-souris. Elles sont poursuivies principalement en Espagne dans le cadre du programme européen PREDEMICS (<http://predemics.biomedtrain.eu>) mais aussi en Guyane dans le cadre du programme FEDER VIRUSES.

6.3 Contrôle de la rage en Guyane

Le cas humain en Guyane en 2008 a suscité une enquête épidémiologique exhaustive visant à identifier les personnes à risques dans l'entourage du patient et le personnel soignant (Mahamat *et al.*, Am. J. Infect. Control., 2011; Meynard *et al.*, PLoS Negl. Dis, 2012). Le CNRR, en collaboration avec les institutions départementales et régionales et le CAR de l'Institut Pasteur de Guyane, a analysé les résultats de ces études. Elles illustrent l'importance de la communication en gestion de crise et les difficultés de gestion de cette crise en milieu hospitalier. Une augmentation des suspicions de rage chez l'homme soumises au CNRR a été notée en 2012. Elles ont toutes été éliminées.

6.4 Etude des mécanismes de franchissement de la barrière d'espèce par le virus de la rage

L'Unité DyLAH est engagée dans différents programmes de recherche (projet européen PREDEMICS, ANR Viva&Host) visant à étudier les mécanismes moléculaires à l'origine du franchissement de la barrière d'espèce par le virus de la rage, et de son adaptation à son nouvel hôte. Au travers d'études phylogéniques antérieures, il a été suggéré que l'origine de la rage vulpine ayant émergée en Europe au milieu du XXème siècle résultait d'un ou plusieurs passages ayant conduit à la transmission et à l'adaptation réussies d'un virus rabique canin au renard roux. Cependant, les mécanismes moléculaires sous-tendant ce processus restent largement inexpliqués. Afin de comprendre et de décrire ces mécanismes spécifiques, l'unité DyLAH a initié en 2012 des études visant à mimer expérimentalement ce franchissement, en utilisant des souches virales d'origine canine et vulpine déjà caractérisées au laboratoire dans des modèles d'infections homologue et hétérologue réalisées de façon successive, *in vitro* et chez l'animal (chien et renard roux, en collaboration avec l'Anses-Nancy). Au cours de ces études, la diversité intrinsèque des virus retrouvés à chacun de ces passages va être explorée de façon exhaustive par l'utilisation de séquençage à haut débit, afin d'identifier de potentielles signatures moléculaires

d'adaptation à l'hôte. Ces marqueurs moléculaires seront ensuite analysés plus finement au niveau de la réplication et de la pathogénie virale, par l'utilisation de virus recombinants porteurs ou non de ces marqueurs.

6.5 Aspects médico-économiques en contexte d'éradication de la rage

Le CNRR a débuté une analyse médico-économique des pratiques nationales de prophylaxie post-exposition de la rage dans le contexte d'élimination de la rage vulpine et de la rage canine du territoire français. Cette étude s'appuie sur l'analyse rétrospective de la base de données concernant l'épidémiologie de la prophylaxie post-exposition en France sur les périodes 1989-1998 (date du dernier cas d'origine vulpine) et 1999-2012. De l'ordre de 100 000 patients seront étudiés pour chaque période. Une étude comparative avec d'autres pays européens disposant de base de données similaire est envisagée.

6.6 Collaboration CNRR, CIBU, PATHOQUEST, Plate-forme Santé publique, SPILF, InVS et Fondation Mérieux sur le thème des encéphalites en France

Afin d'offrir aux Centres Nationaux de Référence l'accès à toutes les technologies de la génomique, l'Institut Pasteur a créé, en janvier 2005, une plate-forme de Santé Publique (plate-forme Génotypage des Pathogènes et Santé publique ou PF8) qui sert d'interface entre les CNR et la Génopole. Cette plate-forme intègre un projet visant à l'identification rapide de différents pathogènes bactériens et viraux ainsi que leurs profils génétiques par l'utilisation d'une puce à ADN haute densité (Dacheux et al., 2010) et par l'utilisation de séquençage à haut débit (Cheval et al. J. Clin Microbiol., 2011).

En collaboration avec de nombreux partenaires à l'Institut Pasteur, en particulier avec la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) et la plate-forme de Santé Publique, la Fondation Mérieux (Laboratoire des pathogènes émergents) et la société PATHOQUEST, le CNRR est impliqué dans l'analyse des étiologies responsables des encéphalites aiguës en France faisant suite à la constitution d'une cohorte par l'InVS et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (Mailles et al., CID, 2009). Hervé Bourhy coordonne le consortium retenu dans le cadre d'un appel d'offre pour l'analyse des échantillons provenant de patients pour lesquels aucune étiologie n'a pu être mise en évidence par les méthodes classiques. Les analyses par séquençage à haut débit des LCR recueillis dans le cadre de cette cohorte ont débuté en 2012.

6.7 Développement de la surveillance et caractérisation des agents responsables des encéphalites en Afrique de l'Ouest et du centre

L'Unité DyLAH avec le CNRR et le CCOMS Rage a débuté une étude (PTR DEVINE, L. Dacheux, coordinateur principal) visant à caractériser d'éventuels nouveaux agents viraux responsables d'encéphalites chez l'adulte sur 3 sites africains (Dakar, Bangui et Abidjan). A ce jour, une quarantaine de patients inclus a déjà été obtenue et les analyses des prélèvements collectés sont en cours.

6.8 Développement de molécules inhibitrices des complexes de multiplication et de transcription des virus à ARN et du virus de la rage en particulier

L'unité DyLAH poursuit ses travaux sur le développement de molécules antivirales, au travers du programme intégré de recherche européen 260644 intitulé "Small-molecule inhibitor leads versus emerging and neglected RNA viruses", acronyme SILVER (faisant suite au précédent projet FP7/2AP/PI intitulé VIZIER et qui s'est déroulé au cours de la période 2004-2008). Le CNRR bénéficiera immédiatement des avancées technologiques et thérapeutiques éventuelles issues de cette recherche.

7 Liste des publications et communications

7.1 Publications internationales

Meynard JB, Flamand C, Dupuy C, Mahamat A, Eltges F, Queuche F, Renner J, Fontanella JM, Hommel D, Dussart P, Grangier C, Djossou F, Dacheux L, Goudal M, Berger F, Ardillon V, Krieger N, Bourhy H, Spiegel A. *First human rabies case in French Guiana, 2008: epidemiological investigation and control. PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Feb;6(2):e1537.

Wiltzer L, Larrous F, Oksayan S, Ito N, Marsh GA, Wang LF, Blondel D, Bourhy H, Jans DA, Moseley GW. *Conservation of a Unique Mechanism of Immune Evasion across the Lyssavirus Genus. J Virol.* 2012 Sep;86(18):10194-9.

Santos A, Cale E, Dacheux L, Bourhy H, Gouveia J, Vasconcelos P. *Fatal case of imported human rabies in Amadora, Portugal, August 2011. Euro Surveill.* 2012 Mar 22;17(12). pii: 20130.

Lembo T ; Partners for Rabies Prevention. *The blueprint for rabies prevention and control: a novel operational toolkit for rabies elimination. PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(2):e1388.

Mahamat A, Meynard JB, Djossou F, Dussart P, Demar M, Fontanella JM, Hommel D, Flamand C, Bourhy H, Spiegel A. *Risk of rabies transmission and adverse effects of postexposure prophylaxis in health care workers exposed to a fatal case of human rabies. Am J Infect Control.* 2012 Jun;40(5):456-8.

Luco S, Delmas O, Vidalain PO, Tangy F, Weil R, Bourhy H. *RelA43, a member of the NF- κ B family involved in innate immune response against Lyssavirus infection. PLoS Pathog.* 2012;8(12):e1003060.

7.2 Communications nationales

Présentations orales et posters :

Participation aux XIV Journées francophones de Virologie, Institut Pasteur Paris, 29-30 mars 2012 (Laurent Dacheux, Sophie Luco, Florence Larrous, Medhi Archambaud)

Eradication and Public Health decision: which criteria to take into account ? The case of rabies, Séminaire du Département Infection & Epidémiologie, Institut Pasteur Paris 7 juin 2012 (Florence Ribadeau-Dumas)

Poster : Eradication de la rage et risqué résiduel en France métropolitaine, Journées Nationales d'Infectiologie, Tours, 14-15 Juin 2012 et Journée Départementale Infection & Epidémiologie, Institut Pasteur Paris (Florence Ribadeau-Dumas, Laurent Dacheux, Hervé Bourhy)

Poster : Evaluation de l'efficacité d'un protocole de prophylaxie post-exposition de la rage associant voie intradermique et voie intramusculaire. Journées Nationales d'Infectiologie, Tours, 14-15 Juin 2012 (F. Ribadeau-Dumas, Philippe Pujol, Angèle Simons de Fanti, Julia Goesch)

Identification de résidus critiques pour l'activité du complexe de réplication du virus de la Rage, Journée départementale Infection & Epidémiologie, Institut Pasteur Paris, 28 septembre 2012 (Florence Larrous)

Application of high-throughput sequencing for the detection of viruses in bats in contact with humans, Journée départementale Infection & Epidémiologie, Institut Pasteur Paris, 28 septembre 2012 (Laurent Dacheux)

Poster : Small molecule inhibitors of rabies virus : from cell culture-based screening to mechanisms of action, Journée départementale Infection & Epidémiologie, Institut Pasteur Paris, 28 septembre 2012 (Youcef Ben Khalifa)

RICAI, Rage des chauves-souris : bilan des menaces actuelles, 22 novembre 2012 (Hervé Bourhy)

7.3 Conférences internationales

Bourhy H, Larrous F, Ben Khalifa Y. SILVER progress report meeting, 2-3 février 2012

Bourhy H. Lyssavirus dynamics in dogs. 2012 Rabies Conference in China, Beijing, 12-19 mai 2012.

Bourhy H. Lyssavirus. The control of lyssavirus: a challenge for public health authorities. Statens Seruminstitut (SSI), Institut serothérapeutique de l'État danois. Invité par le Comité franco-danois de microbiologie Paul Horstmann, Copenhague, Danemark, 22 mai 2012.

Bourhy H. Lyssavirus. Rabies encephalitis: epidemiology and laboratory diagnosis. Département de Microbiologie clinique, CHU d'Odense, Danemark. Invité par le Comité franco-danois de microbiologie Paul Horstmann, Copenhague, Danemark, 23 mai 2012.

Bourhy H. Discussion of the current and foreseeable issues in the field of rabies surveillance, prevention and control, Meeting of the WHO Consultation on Rabies, Geneve, 18-20 septembre 2012

Bourhy H, Laurent Dacheux, Florence Larrous, Cécile Troupin. Session on Host-virus interaction and antiviral response. PREDEMICS annual general assembly meeting, Palma de Majorque, Espagne, 3-5 octobre 2012

Florence Ribadeau-Dumas. XXIII RITA Rabies in the Americas congress, Sao Paulo, Brésil, 13-19 octobre 2012.

Poster : Intradermal-intramuscular switch efficacy in rabies post exposure prophylaxis. (Florence Ribadeau-Dumas, Philippe Poujol, Angèle Simons de Fanti, Julia Goesch),

Bourhy H. Rabies and one health. The 1st Indonesia-France Seminar in Medicine & Public Health, Jakarta, Indonésie, 1-9 novembre 2012

Dacheux L. From polyclonal immunoglobulin to monoclonal antibody: an urgent need for rabies post-exposure prophylaxis. Congrès Therapeutic Antibodies and Infectious Diseases, Tours, 20-22 novembre 2012.

8 Programme d'activité pour la période 2013-2014

8.1 Introduction

Le cahier des charges spécifique, défini par l'appel à candidature pour le renouvellement des Centres Nationaux de référence pour la période 2012-2016, fixe les missions du Centre National de Référence de la Rage conformément à l'arrêté du 29 novembre 2004. Ces missions sont les suivantes:

1/ Apporter une expertise microbiologique

Etablir le diagnostic de rage pour tout cas humain suspecté et pour tout animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme

2/ Contribuer à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'Institut de veille sanitaire:

- en participant à l'évaluation des risques pour l'homme compte tenu de l'évolution épidémiologique chez différentes espèces animales (chauve-souris notamment).*

- *en collaborant avec le laboratoire de référence de la rage animale et les autres structures impliquées dans la surveillance et le contrôle de la rage animale (DGAL, ANSES-Nancy, etc)*
- *en contribuant aux réseaux de surveillance internationaux et en particulier européens, notamment dans le cadre de l'application de la directive zoonoses 2003/99/CE.*

3/ Contribuer à l'alerte en signalant sans délai à l'Institut de veille sanitaire toute apparition d'un cas chez l'homme ou chez un animal susceptible d'avoir transmis la rage à l'homme et tout évènement inhabituel tel que la mise en évidence de géotypes non connus en France.

4/ Conseil :

- *Apporter son expertise aux centres antirabiques,*
- *Contribuer à l'évaluation de la politique vaccinale.*

De par son expérience acquise dans le domaine du diagnostic et de la lutte contre la rage, le CNRR possède une organisation structurale, une méthodologie et une compétence technique adaptées lui permettant de répondre à chacune des demandes spécifiques formulées dans le cahier des charges tout en assurant la traçabilité et la qualité des réponses données.

8.2 Diagnostic de la rage en France: Rapidité, Fiabilité et Qualité

Le CNRR maîtrise l'ensemble des techniques nécessaires au diagnostic de la rage humaine et animale en France. Les objectifs majeurs dans ce domaine du CNRR au cours de la période 2013-2014 sont le maintien du niveau d'Assurance-Qualité des résultats donnés ainsi que le perfectionnement des techniques diagnostiques utilisées et le maintien des délais de réponse lors d'une demande de diagnostic rage.

L'objectif du CNRR est de maintenir voire d'améliorer le niveau de Qualité atteint, notamment au travers la réalisation d'audits Qualité internes et externes. En complément du maintien de l'accréditation selon le référentiel ISO 17025 des techniques mises en œuvre pour le diagnostic *post-mortem* de la rage animale (techniques FAT et RTCIT), le CNRR va également poursuivre son engagement dans la démarche d'accréditation selon le référentiel ISO 15189 des techniques utilisées dans le diagnostic de la rage humaine. Cette démarche, débutée en 2012 avec la demande initiale d'accréditation multi-site de l'Institut Pasteur (dont le CNRR avec les techniques FAT et RTCIT), sera poursuivie au cours de la période 2013-2014. A termes, le CNRR souhaite soumettre à l'accréditation selon ce référentiel ISO 15189 l'ensemble des techniques utilisées ou en développement pour le diagnostic *post-mortem* (technique immuno-enzymatique), pour le diagnostic *intra-vitam* (techniques de biologie moléculaire) ou pour le dosage des anticorps antirabiques (séroneutralisation et test ELISA), ces techniques étant par ailleurs déjà effectuées dans le même contexte d'Assurance-Qualité (norme ISO 17025) que celui suivi par les techniques actuellement accréditées par le Cofrac.

8.3 Contribution à la surveillance et rôle d'alerte: le CNRR comme maillon initial

L'expérience technique et les nombreuses collaborations nationales et internationales entretenues par le CNRR font de ce centre un maillon essentiel dans la surveillance de la rage en France et dans le processus d'alerte en cas de diagnostic positif.

Il existe depuis 2002 une procédure applicable en cas de confirmation de la suspicion de rage humaine, chiroptère ou animal importé qui a déjà démontré son efficacité à de nombreuses reprises. Lors de la survenue de cas de rage posant des problèmes particuliers de prise en charge, le CNRR en collaboration avec les autres instances concernées continuera à appliquer pendant la période 2013-2014 les mesures d'urgence mises en place, telles que:

- la diffusion de notes d'informations par télécopie ou par courriel, à destination des CAR,
- l'organisation de réunions téléphoniques en liaison avec la DGS et l'InVS,
- la communication d'informations adaptées au grand public et à la presse.

Une adresse courriel unique pour le CNRR (cnrrage@pasteur.fr) permet de joindre de manière certaine un des responsables du CNRR. Enfin deux téléphones portables assurent la possibilité de joindre un responsable du CNRR de manière quasi-continue.

8.4 Conseil

8.4.1. Mesures générales

A la demande des organismes officiels (DGS, Comité Technique des Vaccinations, etc.), le CNRR continuera à participer à l'information des professionnels de santé et du public ainsi qu'à la diffusion des protocoles adaptés de prise en charge et des indications de vaccination ou de traitement après exposition en accord avec les recommandations OMS en matière de rage.

En collaboration avec les organismes officiels, les industriels et les CAR, le CNRR participera à l'amélioration, la mise au point, l'évaluation des produits biologiques (vaccins et immunoglobulines) et des protocoles d'utilisation de ces produits.

La surveillance sérologique de la vaccination antirabique n'est indiquée que dans le cadre des vaccinations avant exposition pratiquées chez le personnel particulièrement exposé au virus de la rage (laboratoires, vétérinaires...). La surveillance sérologique est également indiquée dans la surveillance de traitement après exposition dans certains cas où une moindre réponse (traitements immunosuppresseurs, affections concomitantes...) est suspectée. Les titrages sont effectués en routine dans des laboratoires de ville au moyen d'un test ELISA commercialisé. Les titrages de confirmation peuvent être effectués par la technique de référence de séroneutralisation (RFFIT) pratiquée au CNRR.

8.4.2 Surveillance épidémiologique des pratiques de prophylaxie post-exposition en France

La publication annuelle du Bulletin sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie de la Rage humaine, édité à partir des données collectées au niveau des CAR et analysées par le CNRR, sera poursuivie (<http://www.pasteur.fr/recherche/rage/pubfr.html>). Ce bulletin est aussi l'occasion de faire le point sur les actualités en matière de rage et de prophylaxie, et de poursuivre la mise en ligne des CAR en France (<http://www.pasteur.fr/sante/>) et les dernières publications du CNRR (notamment dans le BEH). Des liens avec d'autres sites sur la rage existent.

La mise à la disposition des CAR à titre gratuit du logiciel Vaccilab, puis du logiciel Voozanol (mis au point par la Société Epiconcept en collaboration avec le CNRR), a permis de réduire les délais de saisie des données. La généralisation de l'utilisation de ce dernier logiciel au sein des CAR devrait permettre d'améliorer la rapidité de mise à disposition des données et une meilleure réactivité.

8.4.3. Cas particulier de la prévention de la rage chez les chiroptérologues

De par leur activité, et de façon bénévole, les chiroptérologues ont une implication forte dans la surveillance de cette zoonose. Au cours de la période 2013-2014, le CNRR continuera à participer à l'information de ces personnes sur les moyens de protection permettant de réduire les risques d'exposition au virus et sur l'intérêt d'être suivies par un CAR. Le CNRR assurera, conformément aux recommandations du Groupe de Travail sur la prévention de la rage des chiroptères chez l'homme et à celles du CSHPF, des contrôles sérologiques des chiroptérologues, à chaque fois que des sérums répondant à cette indication seront reçus.

8.4.4. Coordination entre le CNRR et les CAR

Les responsables du CNRR continueront à assurer la coordination des CAR par téléphone, télécopie ou courrier électronique en se mettant à la disposition des médecins responsables pour l'interprétation des résultats biologiques et tous les conseils techniques qui peuvent leur être nécessaires. Cette action de conseil est aussi exercée envers les ressortissants français contaminés à l'étranger, en coopération avec les structures médico-hospitalières locales. Cette coordination permet un ajustement de la thérapeutique au niveau national face à une situation épidémiologique nouvelle.

Une journée de formation est obligatoire pour tous les médecins responsables des CAR (circulaire ministérielle DGS/AP/2 N°1239, Note du 15 janvier 1987). De fait, cette journée continuera d'être proposée par le CNRR à l'ensemble des médecins de CAR tous les 24 mois.

9. Conclusion

9.1 Importance de l'activité du CNRR en santé publique

Le CNRR analyse les prélèvements d'animaux suspects de contamination humaine et organise la formation et l'information des différents partenaires impliqués dans la prophylaxie de la rage chez l'homme. Le CNRR est le coordinateur au niveau national de la surveillance de la rage humaine en France. Il participe au développement de nouvelles techniques de diagnostic ainsi qu'à la caractérisation de nouveaux isolats de rage.

9.2 Importance de l'activité du CNRR à l'échelle internationale

Les techniques développées au CNRR sont maintenant appliquées dans plusieurs pays et de nombreux stagiaires étrangers viennent les apprendre. Le CNRR est aussi très souvent sollicité par des organismes internationaux telle l'OMS pour des expertises de réactifs ou de vaccins de référence dans le cadre d'études collaboratives internationales et pour des missions d'aide à des structures de surveillance de la rage à l'étranger.

9.3 Evolution de l'épidémiologie de la rage

L'épidémiologie de la rage en France a profondément changé au cours des quinze dernières années. L'élimination de la rage des animaux terrestres non-volants a été obtenue en 1998. Cependant, l'importation illicite d'animaux en provenance de zones d'enzootie fait courir un risque non seulement aux propriétaires d'animaux, mais aussi à toutes les personnes et aux animaux en contact.

Le risque de rage chez le voyageur et l'expatrié est particulièrement présent, qu'il soit lié à des animaux rencontrés dans le pays d'accueil ou bien aux animaux domestiques du voyageur ou de l'expatrié lui-même. C'est dans ces cas d'exposition particulière et prévisible que la vaccination antirabique avant exposition peut être proposée. A la suite du dernier cas de rage humaine survenu en 2003 chez un enfant infecté au Gabon, un rapport du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France a été publié en 2004 « Recommandations relatives à la conduite à tenir dans l'entourage d'un cas de rage humaine en France ».

La rage des chiroptères présente sur tout le territoire français constitue un risque qui doit être présent à l'esprit de tous ceux qui sont impliqués dans la prophylaxie de la rage humaine. Le rapport du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France est disponible sur le site du Ministère de la Santé. Les CAR doivent être particulièrement au fait de ce risque, surtout dans les populations de chiroptérologues amateurs réunies en associations actives pour la sauvegarde des chauves-souris et particulièrement exposées au risque de morsure. De plus, le cas de rage des chiroptères identifié chez un chat domestique en Vendée en 2007 soulève le problème du risque de transmission de cette rage aux carnivores domestiques, voire à l'homme. Egalement, l'identification en 2012 d'une nouvelle espèce de lyssavirus (Bokeloh bat lyssavirus ou BBLV) chez une chauve-souris de l'espèce vespertilion de Natterer appelle à renforcer la surveillance passive de la rage chez ces animaux. Enfin, il convient de souligner la situation épidémiologique particulière de la Guyane pour laquelle le risque de transmission de la rage des chauves-souris hématophages à l'homme ou l'animal persiste, comme le démontre le cas du patient guyanais décédé en 2008 de rage desmodine et le cas positif enregistré sur une chauve-souris en 2009.

10. Annexes (à diffuser)

Conditions d'accès aux souches, aux prélèvements biologiques et données associées collectés dans le cadre de l'activité du CNRR

L'accès aux souches, aux prélèvements biologiques et données associées collectés dans le cadre de l'activité du CNRR est conditionné par la mise en place de documents contractuels spécifiques. Ainsi, est exigée pour le transfert du matériel biologique et des données associées, la mise en place *a minima* d'un accord de transfert de matériel biologique (Material Transfer Agreement -MTA) ou d'un accord de collaboration selon la nature des interactions entre les deux parties. Suivant la nature industrielle ou académique du partenaire, ces accords donneront lieu ou pas à une contrepartie financière. Ces accords ont notamment pour objet d'assurer le transfert de la détention physique du matériel au partenaire. L'unité DyLAH, reconnue CNRR, de par la valorisation de son savoir-faire et de son expertise sur le matériel biologique concerné, reste détenteur des prélèvements biologiques et données associées ou propriétaire des droits existants sur les souches et données associées y afférant.

Différents points essentiels sont appréhendés dans ces accords :

- le partenaire s'engage à n'utiliser les souches, les prélèvements biologiques et données associées que dans le cadre d'un programme de recherche défini spécifiquement.

- les résultats issus du programme de recherche devront systématiquement être communiqués par le partenaire au CNRR ; le CNRR sera également associé ou remercié dans les publications et/ou aux communications.
- le tiers partenaire s'engage à ne pas transférer les souches, les prélèvements biologiques et les données associées à des tiers et à retourner ou détruire le matériel biologique à la fin du programme de recherche.

En termes de valorisation, l'Institut Pasteur s'assure dans certaines circonstances de la copropriété des résultats issus des travaux effectués sur le matériel biologique et veille à ce que la valorisation du savoir-faire et de l'expertise du CNRR ayant conservé, traité, trié et analysé le matériel biologique soit garantis au titre de l'accord. Lorsque le matériel biologique et les données associées sont mis à disposition dans le cadre d'une collaboration scientifique par laquelle les partenaires s'associent de manière plus conséquente à la réalisation du programme de recherche, la valorisation des travaux menés conjointement devra tenir compte des apports respectifs de chacun des partenaires. Les accords excluent toute garantie relative (i) à la nature appropriée des souches, des prélèvements biologiques et données associées pour une utilisation spécifique et (ii) à la qualité non-infectieuse du matériel biologique.

L'interdiction de l'utilisation du matériel biologique sur l'homme et sur les animaux, le cas échéant, est également stipulée dans l'accord. Enfin, le CNRR n'assume aucune responsabilité quant à l'utilisation du matériel biologique par le partenaire.

Tableau V: Nombre de prélèvements par espèce reçu au CNRR en 2012.

(Tous ces animaux proviennent de France métropolitaine)

ESPECE	NOMBRE RECU	POSITIF
ANIMAUX DOMESTIQUES		
BOVIN	1	
CAPRIN	2	
CHAT	532	
CHIEN	596	
EQUIN	2	
FURET	9	
PORCIN	1	
ANIMAUX SAUVAGES		
BELETTE	1	
CHEVREUIL	1	
FOUINE	2	
LEMURIEN	1	
RENARD	22	
SANGLIER	2	
SINGE	1	
INSECTIVORES		
CHAUVE-SOURIS	24	
RONGEURS et LAGOMORPHES		
ECUREUIL	3	
LAPIN	1	
RAT	6	
SOURIS	2	
TOTAL	1 209	0

Tableau VI: Répartition des animaux provenant de France métropolitaine reçus au CNRR en 2012.

DEPARTEMENTS	ANIMAUX DOMESTIQUES			ANIMAUX SAUVAGES		
	NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS	NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS
01 AIN	18			2		
02 AISNE	18			1		
03 ALLIER	7			1		
04 ALPES DE HAUTE PROVENCE	2			0		
05 HAUTES-ALPES	1			1		
06 ALPES-MARITIMES	9			1		
07 ARDECHE*	8			1		
08 ARDENNES	15			0		
09 ARIEGE	8			0		
10 AUBE	24			0		
11 AUDE	4			0		
12 AVEYRON	3			0		
13 BOUCHES-DU-RHONE	21			1		
14 CALVADOS	15			0		
15 CANTAL	2			0		
16 CHARENTE	10			1		
17 CHARENTE MARITIME	13			0		
18 CHER	12			1		
19 CORREZE	1			0		
20 CORSE	10			1		
21 COTES D'OR	13			2		
22 COTES D'ARMOR	12			1		
23 CREUSE	2			0		
24 DORDOGNE	9			2		
25 DOUBS	6			1		
26 DROME	15			0		
27 EURE	10			1		
28 EURE & LOIR	6			0		
29 FINISTERE	32			1		
30 GARD	14			0		
31 HAUTE-GARONNE	24			0		
32 GERS	3			1		
33 GIRONDE	19			0		
34 HERAULT	33			1		
35 ILLE & VILAINE	13			3	1	
36 INDRE	6			0		
37 INDRE & LOIRE	9			0		
38 ISERE	13			1		
39 JURA	5			0		
40 LANDES	3			0		
41 LOIR & CHER*	15			1		
42 LOIRE	25			1		
43 HAUTE-LOIRE	5			0		
44 LOIRE ATLANTIQUE	7			2		

* Les prélèvements de l'Ardèche sont acheminés par l'intermédiaire du LVD de la Drôme, ceux du Loir & Cher par le Laboratoire de Touraine.

Tableau VI (suite).

DEPARTEMENTS		ANIMAUX DOMESTIQUES			ANIMAUX SAUVAGES		
		NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS	NEGATIFS	IMPOSSIBLES	POSITIFS
45	LOIRET	10			1		
46	LOT	7			1		
47	LOT & GARONNE*	7			0		
48	LOZERE	1			0		
49	MAINE & LOIRE	16			0		
50	MANCHE	3			1		
51	MARNE	5			0		
52	HAUTE-MARNE	4			1		
53	MAYENNE	3			0		
54	MEURTHE-ET-MOSELLE	35			1		
55	MEUSE	5			0		
56	MORBIHAN	11			2		
57	MOSELLE	25			1		
58	NIEVRE	3			0		
59	NORD	16			0		
60	OISE	23			1		
61	ORNE	13			0		
62	PAS-DE-CALAIS	13			0		
63	PUY-DE-DOME	12			1		
64	PYRENEES ATLANTIQUES	14			0		
65	HAUTES PYRENNES*	3			0		
66	PYRENEES ORIENTALES	14			2		
67	BAS-RHIN	21			2		
68	HAUT-RHIN	22			2		
69	RHONE	33			1		
70	HAUTE-SAONE	5			0		
71	SAONE & LOIRE	14			1		
72	SARTHE	7			3		
73	SAVOIE	17			0		
74	HAUTE-SAVOIE	18			0		
76	SEINE-MARITIME	13			3		
79	DEUX-SEVRES	7			0		
80	SOMME	5			0		
81	TARN	11			1		
82	TARN & GARONNE	4			0		
83	VAR	11			1		
84	VAUCLUSE	17			0		
85	VENDEE	9			0		
86	VIENNE*	6			1		
87	HAUTE-VIENNE	13			0		
88	VOSGES	5			1		
89	YONNE	11			0		
90	TERRITOIRE DE BELFORT	2			0		
	REGION PARISIENNE :						
75	PARIS	14			0		
77	SEINE & MARNE	30			1		
78	YVELINES	18			1		
91	ESSONNES	18			1		
92	HAUTS DE SEINE	18			0		
93	SEINE ST-DENIS	25			0		
94	VAL DE MARNE	25			0		
95	VAL D'OISE	6			0		
	TOTAL	1 048	0	0	60	1	0

* Les prélèvements du Lot & Garonne sont acheminés par l'intermédiaire du LVD de la Gironde (parfois du LVD des Pyrénées Atlantiques), ceux des Hautes-Pyrénées par le LVD des Pyrénées Atlantiques et enfin ceux de la Vienne par le LVD des Deux-Sèvres.